



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD EN ADENOPATÍAS CERVICALES SUBCLÍNICAS DE PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE ORAL

Teresa Creo Martínez

Sevilla, Septiembre 2015

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD EN ADENOPATÍAS CERVICALES SUBCLÍNICAS DE PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE ORAL

TESIS DOCTORAL



Teresa Creo Martínez

Sevilla, 1 de Septiembre de 2015

Directores: *Prof. D. Pedro Infante Cossío*
Prof. D. Ángel Rollón Mayordomo



Universidad de Sevilla

D. Pedro Infante Cossío, Profesor Titular Vinculado, y D. Ángel Rollón Mayordomo, Profesor Asociado, pertenecientes al Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla, hacen constar que el trabajo titulado “*Criterios ecográficos de malignidad en adenopatías cervicales subclínicas de pacientes con carcinoma epidermoide oral*”, presentado por Dña. Teresa Creo Martínez, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firman en Sevilla a 1 de Septiembre de 2015.

Fdo:

D. Pedro Infante Cossío

Fdo:

D. Ángel Rollón Mayordomo

Agradecimientos

En el presente trabajo de Tesis Doctoral han participado de forma directa e indirecta muchas personas, seguro que muchas más de las que a continuación voy a nombrar, espero que ninguna de ellas se moleste, en todo caso les pido disculpas de antemano.

Mi primer agradecimiento sólo podía ser para el director de la Tesis, el Profesor D. Ángel Rollón Mayordomo, mi maestro en el campo de la Cirugía Oral y Maxilofacial, por sus enseñanzas y por la confianza que depositó en mí. Le debo que me transmitiera una forma y un estilo de trabajo clínico e investigador. Gracias por su excepcional capacidad de trabajo y su generosidad al encomendarme el tema de este Trabajo.

A mi director de Tesis, el Profesor D. Pedro Infante Cossío, por su tiempo, su paciencia y minuciosidad en la preparación y las correcciones. Gracias por haber aceptado la dirección de la Tesis y orientarme en su elaboración.

Todo esto no hubiera sido posible sin el apoyo y la colaboración de todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, residentes, médicos adjuntos, odontólogos, enfermeras, auxiliares y administrativas. A todos y todas gracias.

A todos los profesionales que han participado del Servicio de Radiología de nuestro hospital, en especial a la Dra. Yolanda Marín Lapeira; sin ella nada de este tema hubiera sido posible.



Dedicatoria

A mis padres, por su calidad humana y profesional que supone para mí un referente clave en mi vida.

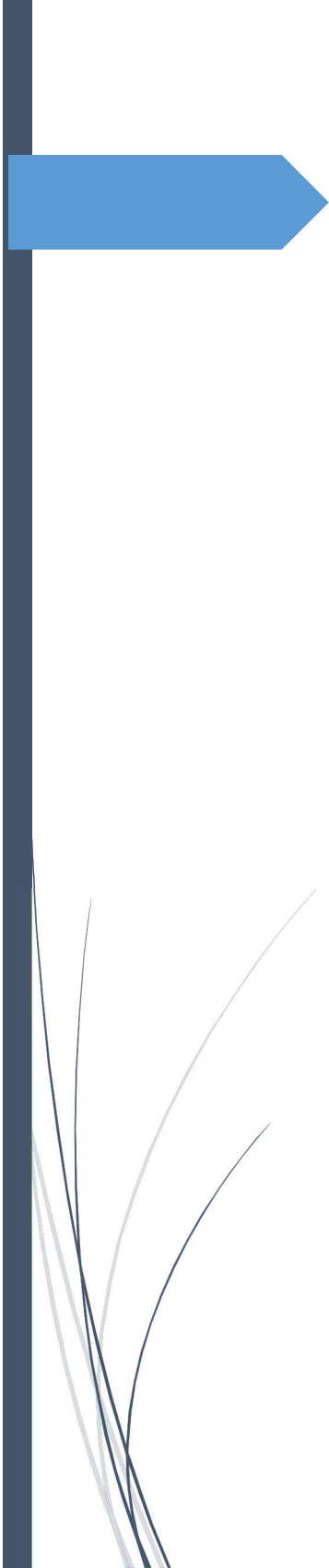
A mi marido, por su apoyo incondicional, y a mi hijo. Espero poder compensarles el tiempo que les robé por todas las horas que le he dedicado a este trabajo.

A mis suegros, por su ayuda y comprensión incluso en los malos momentos.

Abreviaturas más frecuentes

3D:	Tres Dimensiones.
AJCC:	American Joint Comitee on Cancer.
AP:	Anatomía patológica.
DC:	Disección cervical.
DCF:	Disección cervical funcional
DCSOH:	Disección cervical supra-omo-hioidea
DE:	Desviación estándar
ECM:	Músculo esternocleidomastoideo.
FN:	Falso negativo.
FP:	Falso positivo.
ICD:	International Classification of Diseases.
L:	(diámetro o dimensión) longitudinal.
PAAF:	Punción Aspirativa con Aguja Fina.
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.
RNM:	Resonancia Nuclear Magnética.
RV+:	Razón de verisimilitud positiva.
RV-:	Razón de verisimilitud negativa.
SN:	Sensibilidad.
SP:	Especificidad.
T:	(diámetro o dimensión) transversal.
TC:	Tomografía Computarizada.
TNM:	Tumor-node-metastasis
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos.
UICC:	International Union Against Cancer.
VN:	Verdadero negativo.
VP:	Verdadero positivo.
VPH:	Virus del papiloma humano
VPN:	Valor predictivo negativo.
VPN:	Valor predictivo positivo.

INTRODUCCIÓN



El carcinoma epidermoide es el cáncer más frecuente de la cavidad oral y su agresividad depende de la tendencia a la invasión de estructuras vecinas. Habitualmente se expande de manera local y/o regional por difusión linfática, siendo los primeros lugares de metástasis los ganglios de drenaje del tumor y su afectación varía considerablemente el pronóstico y condiciona las estrategias de tratamiento en estos pacientes. Pero las adenopatías próximas al cáncer no tienen por qué estar afectadas aunque estén agrandadas, ya que pueden ser inflamatorias por los productos liberados por la lesión primaria. Otro problema es que se producen metástasis cervicales subclínicas en el 20-35% de los casos. Ello puede justificar la realización de una disección cervical profiláctica dentro del tratamiento estándar, con el fin de permitir el estadiaje real del cuello, el tratamiento precoz de las metástasis, y de esta forma, administrar la terapia adyuvante postoperatoria más adecuada de forma precoz.

Las metástasis cervicales son el principal factor pronóstico en los carcinomas epidermoides de cavidad oral. La supervivencia a los 5 años en pacientes sin afectación ganglionar es del 75%, del 49% si tiene un ganglio afecto y del 30% si son dos. Por esta razón es muy importante ser preciso en la detección de las metástasis linfáticas cervicales. La afectación ganglionar no siempre está relacionada con el tamaño del tumor, ya que si bien es frecuente que a mayor dimensión aumente la probabilidad de afectación cervical, hay tumores pequeños con afectación ganglionar. Por todo ello, el manejo del cuello es un tema crucial sobre el que todavía hoy no hay un acuerdo claro, aunque la mayoría de guías de práctica clínica recomiendan la disección cervical profiláctica en cuellos No clínico, por el riesgo de

metástasis cervicales ocultas. Sin embargo, existen otros autores que recomiendan una actitud expectante, basándose en la existencia de ensayos clínicos que no han encontrado una fuerte evidencia de que varíe la supervivencia ni el tiempo libre de enfermedad, al aplicar un tratamiento profiláctico al cuello clínicamente negativo o al tratarlo cuando aparezcan las metástasis. Actualmente ninguna de las pruebas de imagen disponibles puede descubrir las pequeñas metástasis tumorales en el interior de los ganglios.

El estadiaje del cuello es fundamental para el manejo posterior del paciente tras la extirpación de la lesión tumoral. La exploración clínica tiene escaso valor, lo que tradicionalmente justifica la disección cervical electiva en estos pacientes. Sin embargo, la disección cervical electiva puede implicar un sobretratamiento del 60-70% de pacientes, con el incremento de costes y morbi-mortalidad asociado, por lo que hay autores que defienden extirpar el tumor y ver la evolución de la enfermedad mediante seguimiento, ya que en muchos casos nunca desarrollarán la enfermedad. No obstante, esta postura tiene el inconveniente de que un 20-30% de los pacientes desarrollarán metástasis que tendrán que ser tratadas más tardía y dificultosamente. La disponibilidad de pruebas diagnósticas eficaces que puedan detectar las metástasis cervicales sin la necesidad de hacer una disección cervical permitiría un tratamiento precoz y evitaría el sobretratamiento.

Los ultrasonidos son una prueba que tiene la ventaja del bajo coste e inocuidad, y cuando se emplean para evaluación preoperatoria del cuello podemos valorar la existencia de metástasis y decidir si realizar disección cervical o no. También es una prueba útil para llevar a cabo el seguimiento de un paciente operado con precisión sin riesgos de irradiación. Teniendo en cuenta estas premisas, el objetivo de nuestro estudio se ha centrado en valorar la variabilidad de los criterios ecográficos para el diagnóstico de las metástasis cervicales en el cáncer oral y su eficacia diagnóstica para disminuir el sobretratamiento de los pacientes clínicamente N0.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio de seguimiento prospectivo observacional sobre 93 pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide de cavidad oral en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. El periodo de estudio comprendió desde enero de 2005 hasta mayo de 2012, con un seguimiento máximo de 10 años y mínimo de 2,5 años. Se realizó una revisión sistemática de la literatura previamente, al comienzo del trabajo, buscando artículos dedicados al estudio del manejo de los cuellos N0 en carcinoma epidermoide de cavidad oral.

Antes del tratamiento quirúrgico primario, a cada paciente se le realizó una TC y una ecografía cervical bilateral donde se aplicaron unos criterios ecográficos que clasificaban al

cuello en metastásico o no metastásico. Se realizó el estudio de los dos cuellos, aunque en el trabajo sólo incluimos el análisis de los cuellos homolaterales a la lesión y los bilaterales cuando afecten a la línea media. El estudio se realizó por cuellos. El criterio diagnóstico-ecográfico de cuello metastásico/no metastásico se comparó con el patrón oro que fue el resultado del estudio de anatomía patológica de la disección cervical realizada o el seguimiento clínico del cuello al menos 36 meses en aquellos pacientes donde sólo se realizó la extirpación tumoral.

Los criterios que estudiamos para considerar una adenopatía metastásica fueron: la vascularización de la adenopatía, la heterogenicidad, el tamaño del diámetro longitudinal o mayor (L), el tamaño del diámetro transversal o menor (T), la relación entre la dimensión longitudinal y transversal (L/T), la existencia de conglomerados en el cuello, el número de ganglios en el cuello y los niveles cervicales donde se encuentran. Se ha calculado la sensibilidad (Sn), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RV+) y razón de verosimilitud negativa (RV-) de cada variable, se han visto si son estadísticamente significativas y en caso afirmativo, se ha hecho un estudio multivariable.

RESULTADOS

Hemos realizado el estudio sobre pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cavidad oral con un tamaño tumor de T1 a T3, a los que realizamos una ecografía cervical previa al tratamiento quirúrgico. Del registro total de pacientes elegibles (93), se estudiaron 90 pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cavidad oral y que cumplían los criterios de inclusión, fueron 65 hombres y 25 mujeres, con una edad media de 60 años. Se excluyeron 3 pacientes por haber presentado 2 de ellos un segundo tumor y 1 un carcinoma de tiroides. Se realizaron un total de 62 disecciones cervicales unilaterales y 4 bilaterales y se realizó el seguimiento a 24 pacientes a los que sólo se les realizó una tumorectomía. En total, estudiamos 95 cuellos de 90 pacientes.

El análisis de los datos se ha estructurado en un estudio descriptivo de todo el grupo, un estudio comparativo univariable de ambos grupos respecto a las variables clínicas y ecográficas y un estudio comparativo multivariable.

Después de analizar todas las variables, las que han resultado significativas son: el grado de diferenciación tumoral, el número de ganglios en el cuello, la existencia de conglomerados, existencia de ganglios en múltiples niveles, existencia de ganglios en nivel I y nivel II, el diámetro $T > 6,5$, el cociente $L/T < 1,3$ y la asociación $T > 6,5$ y $L/T < 1,3$. Con estas

variables realizamos el análisis multivariable, obteniendo una Sn del 89,2%, una Sp del 82,8%, VPP: 76,7%, VPN: 92,3%, RV+:5,1%, RV-:0,1% y un acierto del 85,3%.

DISCUSIÓN

La utilización de los ultrasonidos para el estadiaje del cuello tiene la ventaja que es una prueba inocua, barata y se puede repetir tantas veces como sea necesario. Además las ecografías ofrecen abundante información morfológica de los ganglios cervicales y han demostrado tener buenos resultados en estudios previos, por lo que la convierte en la técnica de referencia con la que comparar otros métodos diagnósticos de adenopatías metastásicas subclínicas cervicales.

En los trabajos publicados en la literatura, se detecta que hay una gran variabilidad metodológica entre ellos, lo que puede explicar la gran diversidad de resultados reportados. Sin embargo, en nuestro estudio hemos intentado evitar estos sesgos analizando la eficacia de la ecografía en un grupo homogéneo de pacientes y extrapolable a la clínica diaria puesto que todos nuestros pacientes presentan un carcinoma epidermoide de cavidad oral, en estadio T1-T3 y N0 clínico.

La disección cervical electiva está justificada porque la frecuencia de metástasis ocultas en el cáncer oral es superior al 20% en pacientes N0 clínico. Pues bien, si con la realización de una ecografía conseguimos disminuir ese porcentaje, estaríamos evitando una disección cervical innecesaria en un gran número de casos. Nuestro trabajo estudia la información que aporta la ecografía cervical, analizando los diferentes criterios y su combinación, con el objetivo de conseguir una Sn del 90% y una Sp del 50% en la detección de metástasis subclínicas. Hemos evaluado los criterios de forma aislada y asociada, con el fin de cuantificar como varía la Sn y la Sp en función de las distintas combinaciones. Además analizamos otras variables de eficacia diagnóstica tales como el VPP, VPN, RV+ y RV-, y valoramos el porcentaje de metástasis ocultas que se nos escapan (error beta), el porcentaje de pacientes que se operan sin que tengan metástasis ocultas (error alfa), la exactitud y aplicamos el nomograma de Fagan a nuestros resultados para estudiar la variación de la probabilidad de tener metástasis pretest a la de tenerlas posttest.

Entre las variables ecográficas que han resultado significativas en nuestro estudio se encuentran: el número de ganglios en los cuellos, la localización ganglionar o la agrupación de ganglios en conglomerados. En todos los estudios revisados en la literatura, no hay ninguno que haya analizado la relación de estas variables con las metástasis ganglionares. El criterio diámetro transversal es el más usado por los autores. Nuestro estudio ha averiguado que para considerar a una adenopatía metastásica con un diámetro $T > 6,5$, cifra con la que obtenemos

la mayor Sn y Sp, obtenemos un VPN alto y una RV- alta, lo que nos permite asegurar que las adenopatías que consideremos negativas, lo son con una gran probabilidad. La variable L/T es una variable estudiada también por múltiples autores. Nosotros hemos usado el cociente $L/T < 1,3$, porque es el valor que nos proporciona una mejor Sn y Sp. Hay otros autores que usan otras cifras, pero o bien obtienen resultados peores, o en su estudio no todos los casos son carcinomas de cavidad oral.

Para mejorar estas cifras hemos combinado de forma diferente estos dos estadísticos. Si los combinamos de forma asociativa, esta asociación es muy específica, pero nos baja mucho la Sn; si los combinamos de forma disyuntiva, la Sn nos sube al 94,6%. Con esos resultados, sí podríamos evitar las disecciones cervicales electivas, porque sólo se nos escaparían un 5,4% y reduciríamos las disecciones cervicales en un 37,7%.

Nuestro trabajo tiene como novedoso la realización de un estudio multivariable con los estadísticos univariantes que han sido estadísticamente significativos. Con ello hemos obtenido una Sn del 89,2% y una Sp del 82,8%, consiguiendo que la probabilidad posttest de metástasis ocultas en cuellos negativos sea de 3,5%. De esta forma, se podrían evitar la realización de las disecciones cervicales electivas innecesarias.

Palabras clave: *carcinoma epidermoide oral, metástasis cervicales, ultrasonidos, disección cervical electiva.*

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Métodos diagnósticos en el cáncer oral.....	4
1.2. Clasificación del cáncer oral.....	6
1.3. Extensión de la enfermedad en el cáncer oral.....	9
1.4. El sistema linfático cervical.....	10
1.5. Grupos ganglionares cervicales.....	11
1.6. Niveles ganglionares cervicales.....	15
1.7. Mecanismo de metástasis en los ganglios cervicales.....	17
1.8. Tratamiento del cáncer oral.....	19
1.9. Manejo del cuello clínicamente negativo (N0).....	26
1.10. Pruebas de imagen en el cuello N0.....	30
1.11. Principios de la ecografía en cabeza y cuello.....	33
1.12. Consideraciones de la ecografía en cabeza y cuello.....	34
1.13. Valor de la ecografía en los ganglios cervicales.....	37
1.14. Criterios ecográficos para ganglios cervicales.....	39
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
III. OBJETIVOS	49
IV. MATERIAL Y MÉTODO	51
4.1. Tipo de estudio.....	51
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	52
4.3. Metodología de estudio.....	53
4.4. Análisis estadístico.....	69
V. RESULTADOS	73
5.1. Estadística descriptiva de la muestra.....	75
5.2. Estadística descriptiva de los datos ecográficos.....	84
5.3. Estudio analítico univariable y su asociación con cuellos metastásicos y no metastásicos.....	88
5.4. Estudio analítico multivariable.....	131
VI. DISCUSIÓN	137
6.1. Discusión con los estudios más importantes.....	140
6.2. Discusión de nuestros resultados.....	150
6.3. Fortalezas y limitaciones del estudio. Consideraciones de futuro...	155
VII. CONCLUSIONES	159
VIII. BIBLIOGRAFÍA	161
IX. ANEXOS	181

I

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas de origen epitelial que derivan de cualquiera de las tres capas germinales del embrión se denominan carcinomas. A su vez, los carcinomas originados del ectodermo se denominan carcinomas epidermoides, ya que producen células escamosas identificables procedentes de cualquiera de los epitelios escamosos estratificados del organismo¹.

En los primeros estadios, el carcinoma epidermoide de la mucosa oral aparece en la clínica como una placa elevada o como un área irregular de engrosamiento mucoso. Con frecuencia estos cambios se presentan sobre un fondo de eritroplasia o leucoplasia. A medida que se agranda la lesión, se produce una ulceración central. Al progresar se forma una úlcera necrótica irregular, rodeada por un rodete elevado. Con el tiempo se extiende a los

tejidos de alrededor e invade estructuras adyacentes.

Histológicamente estos tumores comienzan como lesiones in situ. Al crecer, el carcinoma in situ rompe la membrana basal e invade el tejido conjuntivo subepitelial en forma de lengüetas e islotes tumorales, generalmente rodeados de un prominente infiltrado inflamatorio. Estas neoplasias oscilan entre carcinomas epidermoides bien diferenciados, queratinizantes y lesiones muy indiferenciadas.

Si no se diagnostican precozmente, estos cánceres finalmente se extienden, primero a los ganglios linfáticos submandibulares y yugulares altos, y luego a zonas más distantes. El carcinoma de labio inferior tiende a metastatizar más tardíamente y, por lo tanto, ofrece la mejor supervivencia a los cinco años (85-90%). En contraste, el carcinoma de suelo de boca, de la parte anterior y base de la lengua metastatizan comparativamente pronto y la supervivencia a los cinco años oscila entre 25-65%. De ello se deduce la gran importancia del diagnóstico precoz y tratamiento de las metástasis linfáticas.

El carcinoma epidermoide es el cáncer más frecuente en la cavidad oral y orofaringe. Su agresividad depende de su tendencia a la invasión de estructuras vecinas. Habitualmente se expande de manera local y/o regional por difusión linfática, siendo los primeros lugares de afectación los ganglios de drenaje del tumor². El grado de diferenciación y la extensión (estadio) tumoral modifican considerablemente la incidencia de metástasis, y por lo tanto, el pronóstico del paciente³.

La vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas es el transporte por los vasos linfáticos. El patrón de afectación linfática sigue la vía natural de drenaje ganglionar. Sin embargo, a veces los ganglios linfáticos locales son eludidos a causa de las anastomosis entre venas y vasos linfáticos (metástasis “en salto”), o porque la inflamación o la radiación han bloqueados los vasos linfáticos.

En muchos casos, los ganglios linfáticos regionales actúan como eficaces barreras que dificultan la mayor diseminación del tumor, al menos durante un tiempo. Es probable que las células, una vez detenidas en el ganglio, puedan ser destruidas, quizás mediante una respuesta inmune específica frente al tumor. El drenaje de células o antígenos tumorales o de ambas cosas provoca a menudo cambios en la forma, tamaño y número de los ganglios. Pero, por ejemplo, aunque el aumento de tamaño de éstos puede deberse a la diseminación y crecimiento de células escamosas, también puede ser secundario a una hiperplasia folicular o a una proliferación de

células T paracorticales o histiocitosis sinusal (proliferación de las células endoteliales e histiocitos de los senos) iniciada por los productos liberados en la lesión primaria. Por tanto, las adenopatías en la proximidad de un cáncer no significan necesariamente que la lesión primaria haya metastatizado¹.

Como ya se ha hecho referencia anteriormente, el hallazgo de una metástasis cervical es uno de los factores más importantes que determinan el pronóstico de la enfermedad y condicionan las estrategias de tratamiento en los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral⁴. Un evento crucial en este tipo de carcinomas es que se van a producir metástasis cervicales subclínicas en el 20-35%⁵, lo que puede justificar la realización de una disección cervical electiva o profiláctica dentro del tratamiento estándar. Dicha disección permite el estadiaje (N) correcto del cuello, el tratamiento precoz de las metástasis y administrar la terapéutica adyuvante postoperatoria más adecuada, según el informe del estudio anatomoclínico resultante de la disección cervical.

Las metástasis cervicales son el factor pronóstico fundamental en los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral. La supervivencia a 5 años en pacientes sin afectación ganglionar es del 75%, mientras que si tienen un ganglio afecto es del 49% y del 30% si son dos las metástasis⁶. Por esta razón, para el clínico es muy importante ser preciso en la detección de metástasis linfáticas cervicales.

Como ya se explicó anteriormente, el carcinoma del labio inferior tiende a metastatizar más tarde y, por lo tanto, ofrece la mejor supervivencia a los cinco años (aproximadamente 85-90%). Sin embargo, los cánceres de suelo de boca y de lengua dan metástasis mucho más precozmente, y en consecuencia la supervivencia a los cinco años empeora (entre 25-65%).

Aunque la cavidad oral es un área anatómicamente accesible a la exploración clínica y puede ser examinada fácilmente, con frecuencia es muy habitual en la práctica que el diagnóstico del carcinoma epidermoide sea tardío, asociándose por este motivo un porcentaje de supervivencia de tan sólo el 25% a los cinco años⁷, porque el 50% de los pacientes con carcinoma escamoso de boca tienen ya metástasis locales o a distancia en el momento del diagnóstico⁸.

1.1. Métodos diagnósticos en el cáncer oral

El diagnóstico inicial del cáncer de cavidad oral se basa en la sospecha clínica, y posteriormente debe ser confirmado por pruebas diagnósticas complementarias como las técnicas de imagen y el estudio histológico de una muestra de tejido procedente de la lesión sospechosa. Será la anatomía patológica la que dé el diagnóstico definitivo⁹.

- **DIAGNÓSTICO CLÍNICO-HISTOLÓGICO**

- a) Historia clínica

La clínica del cáncer epidermoide de cavidad oral viene determinada en gran medida por la localización y el tiempo de evolución del mismo. Ante la sospecha de esta patología, se debe realizar una historia clínica minuciosa y detallada, complementándose seguidamente por una exploración física exhaustiva y sistemática.

- b) Biopsia

Es la prueba imprescindible para obtener un diagnóstico definitivo. Las lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral, así como las úlceras traumáticas que no remiten tras una actitud expectante de 2-3 semanas, deben ser biopsiadas.

- c) P.A.A.F. (Punción Aspiración con Aguja Fina)

Útil en las situaciones en las que es difícil realizar una biopsia, es el caso de lesiones submucosas, lesiones localizadas en áreas de difícil acceso, o bien a nivel cervical¹⁰.

- **DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

El empleo de las imágenes no solo es importante para el diagnóstico y la valoración de la extensión, sino que además aportan una información fundamental en la planificación del tratamiento del tumor. Entre los posibles estudios complementarios se encuentran^{11,12}:

a) Radiología simple (Ortopantomografía)

Aporta información sobre la pérdida de hueso en la detección de invasión ósea, aunque se requieren pérdidas superiores al 50% para poder visualizarla.

b) TC (Tomografía Computarizada)

Es la técnica de imagen más empleada en el diagnóstico inicial y de extensión del cáncer oral, para el despistaje de afectación cervical y enfermedad a distancia. La TC es especialmente rentable para valorar posible afectación ósea. A pesar de ello, la TC no detecta la presencia de micrometástasis cervicales.

c) Resonancia Nuclear Magnética cervical (RNM)

La RNM aporta mayor resalte entre los tejidos blandos normales y el tumor permitiendo detectar mejor aquellos tumores que cruzan la línea media lingual, suelo de boca, base de lengua, espacios faciales profundos, así como delimitar las estructuras vasculares (es crítica para evaluar la infiltración perineural). Además la incidencia de imágenes artefactadas en la RNM es un 50% menor que en la TC.

d) Ecografía cervical

Se trata de una técnica no invasiva, rápida, de bajo coste y de fácil manejo, aunque operador-dependiente. Es muy rentable en combinación con la PAAF para realizar Eco-PAAF guiada.

e) Gammagrafía

Esta prueba diagnóstica precoz para estudiar la afectación mandibular producida en algunos carcinomas de cavidad oral, mostrando una elevada sensibilidad pero a su vez una baja especificidad. También es útil en el estudio de extensión para buscar metástasis a distancia.

f) PET (Tomografía por Emisión de Positrones)

Actualmente se acepta que el estudio metabólico con 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG)-PET es la mejor técnica para diferenciar una recidiva de cambios secundarios al tratamiento, pero sigue estando limitada por su coste elevado y baja disponibilidad.

1.2. Clasificación del cáncer oral

- **CLASIFICACIÓN SEGÚN SU LOCALIZACIÓN**

La clasificación del cáncer oral en función de su localización anatómica aporta datos pronósticos, en relación al comportamiento de la neoplasia. Además, nos permitirá establecer protocolos de actuación terapéutica.

En esta línea, conviene mencionar la clasificación de la *International Classification of Diseases* (ICD), que clasifica el cáncer oral/orofaringe dentro de la categoría del cáncer de cavidad bucal y faringe (CIE-9 de 140 a 149)¹³.

- **CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS TNM**

Para la estadificación del tumor primario se sigue el acuerdo alcanzado conjuntamente por la UICC (*International Union Against Cancer*)¹⁴ y la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)^{15,16} para el sistema TNM, que ha sido ampliamente aceptado. El sistema TNM se basa en la clasificación de las neoplasias en función de la extensión anatómica de la enfermedad, determinada por medios clínicos e histopatológicos^{14,17}.

La descripción de la extensión anatómica se realiza evaluando tres componentes (Tablas 1, 2, y 3):

- **T:** extensión del tumor primario
- **N:** ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas
- **M:** presencia o ausencia de metástasis a distancia

Para cada localización se describen dos clasificaciones:

- ✓ **Clasificación clínica, TNM o TNMc.** Es la clasificación clínica pretratamiento, y se basa en la evidencia adquirida antes del mismo, y que proviene de la exploración clínica y de las técnicas complementarias.
- ✓ **Clasificación patológica, TNMp.** Es la clasificación histopatológica postquirúrgica y se basa en la evidencia adquirida antes del tratamiento pero, complementada por la evidencia adicional que se ha adquirido en la cirugía y en el examen patológico.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM CÁNCER DE CAVIDAD ORAL	
T: TUMOR PRIMARIO	
T_x	No es posible establecer la existencia del tumor primario
T₀	No existen signos de tumor primario
T_{is}	Carcinoma in situ
T₁	Tumor ≤2 cm en su diámetro mayor
T₂	Tumor > 2 cm y ≤ 4 cm en su diámetro mayor
T₃	Tumor > 4 cm en su diámetro mayor
T₄	Tumor que invade estructuras adyacentes (a través del hueso cortical, en musculatura extrínseca lengua, senos maxilares, piel).
	T_{4a} <ul style="list-style-type: none"> • Labio: a través del hueso cortical, nervio dentario inferior, suelo de boca, piel. • Cavity oral: a través del hueso cortical, músculo profundo/extrínseco de la lengua, seno maxilar, piel. • Orofaringe: laringe, músculo profundo/extrínseco de la lengua, paladar y apófisis pterigoides medial, paladar duro, mandíbula.
	T_{4b} <ul style="list-style-type: none"> • Labio y cavity oral: invade espacio masticatorio, el paladar pterigoide o la base del cráneo o encierra a la arteria carótida interna. • Orofaringe: el tumor invade el músculo pterigoideo lateral, el paladar pterigoide, base de cráneo o la arteria carótida interna.
N: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
N_x	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N₀	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N₁	Metástasis en un único ganglio linfático homolateral de tamaño ≤ 3 cm
N₂	Metástasis en un único ganglio linfático homolateral > 3 cm pero ≤ 6 cm (N _{2a}); o múltiples ganglios homolaterales ninguno > 6 cm (N _{2b}); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm (N _{2c})
N₃	Metástasis en un ganglio linfático de tamaño > 6cm
M: METÁSTASIS A DISTANCIA	
M_x	No es posible establecer la presencia de metástasis a distancia
M₀	No hay metástasis a distancia
M₁	Metástasis a distancia

Tabla 1. Clasificación clínica TNM del cáncer de cavity oral (AJCC, 1988)

ESTADIO O		T _{is}	N ₀	M ₀
ESTADIO I		T ₁	N ₀	M ₀
ESTADIO II		T ₂	N ₀	M ₀
ESTADIO III		T ₃	N ₀	M ₀
		T ₁	N ₁	M ₀
		T ₂	N ₁	M ₀
		T ₃	N ₁	M ₀
ESTADIO IV	IV _a	T ₄	N ₀	M ₀
		T ₄	N ₁	M ₀
		Cualquier T	N ₂	M ₀
	IV _b	Cualquier T	N ₃	M ₀
		T _{4b}	Cualquier N	M ₀
	IV _c	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

Tabla 2. Clasificación del Estadiaje TNM (AJCC)

	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
T ₁	I	III	IV	
T ₂	II			
T ₃				
T ₄				

Tabla 3. Tabla resumen de los estadios del TNM

Alrededor del 60% de los pacientes se diagnostican como tumores localmente avanzados, estadios III y IV. La supervivencia a los cinco años se sitúa en el 50% para estadios iniciales (I y II), 30% en el estadio III y 10% en el IV¹⁸.

• CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La variedad histológica de tumores malignos que asientan en tejidos orales y orofaríngeos es amplia, pero el carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente (90%).

El carcinoma epidermoide es también conocido como carcinoma de células escamosas, epiteloma espinocelular o carcinoma espinocelular. Está constituido por células malignas de origen epitelial que rebasan los límites del epitelio formando islotes, columnas o hileras irregulares. Presenta tendencia a la invasión por

contigüidad, tanto a tejidos blandos como duros y la extensión a distancia suele producirse por vía linfática, siendo poco común la diseminación hematógena.

Desde el punto de vista histológico, y en estrecha relación con el pronóstico, encontramos diferentes grados de diferenciación celular (de menor a mayor malignidad)¹⁹:

- **Carcinoma bien diferenciado (G1).** La producción de grandes cantidades de queratina puede ser el hallazgo histológico más significativo. Estos carcinomas poseen una membrana basal relativamente bien definida.
- **Carcinoma moderadamente diferenciado (G2).** Este tipo presenta menor cantidad de queratina. El tumor es más invasivo, y las células son más variables en tamaño, forma y cromatismo.
- **Carcinoma pobremente diferenciado (G3).**
- **Carcinoma indiferenciado o anaplásico (G4).** Éste presenta gran pleomorfismo celular, con ausencia de queratina, invasión en profundidad con discontinuidad de la capa basal, reparación celular y atipias celulares y nucleares.
- **Gx.** No se puede establecer el grado de diferenciación.

1.3. Extensión de la enfermedad en el cáncer oral

Las metástasis afectan principalmente a los ganglios linfáticos cervicales superficiales y profundos, aunque pueden afectarse otras cadenas ganglionares¹⁰. En estadios avanzados, la tumoración cervical por afectación metastásica de los ganglios cervicales puede ser el primer signo clínico de la enfermedad. La afectación ganglionar no siempre está relacionada con el tamaño del tumor, ya que si bien es frecuente que a mayores dimensiones y profundidad del tumor primario, mayor sea la probabilidad de afectación ganglionar, hay casos de pequeños tumores T1-2 con afectación metastásica cervical¹⁸. En estadios avanzados también se producen metástasis a distancia en órganos como pulmón, hígado, etc.

El carcinoma de células escamosas oral invade los tejidos circundantes por invasión directa; de hecho, la extensión se ve facilitada en la boca por las mínimas barreras naturales de esta región. No es rara la extensión de una lesión del suelo de

la boca a la base de la lengua, encía o mandíbula, y la de una lesión primitiva de los tejidos gingivales o palatinos al hueso subyacente²⁰. Básicamente, las principales formas de extensión de la enfermedad en el cáncer oral son:

a) Extensión local de la lesión

El cáncer bucal tiende a la extensión superficial y profunda. La invasión vascular, neural y ósea tiene importancia pronóstica, especialmente en relación con una mayor incidencia de metástasis.

b) Diseminación regional.

Los ganglios linfáticos cervicales representan la vía principal de propagación de las neoplasias malignas orales, y al mismo tiempo, forman parte de los mecanismos de defensa del organismo en la reacción frente a las células que integran esa neoplasia.

c) Metástasis a distancia.

Los factores relacionados con el tumor que incrementan el riesgo de desarrollar metástasis a distancia con control loco-regional de la enfermedad, son el tamaño tumoral y la localización además del número de ganglios cervicales, posible diseminación extracapsular y embolización linfovascular²¹.

1.4. El sistema linfático cervical

El sistema linfático tiene 3 componentes: los capilares, los vasos y ganglios^{1,2}.

- **CAPILARES LINFÁTICOS**

Los capilares linfáticos son de paredes delgadas, con una sola capa de células endoteliales. Los capilares linfáticos se encuentran en todos los tejidos y drenan líquido linfático en los vasos linfáticos.

- **VASOS LINFÁTICOS**

Como los capilares, los vasos linfáticos tienen una sola capa de células endoteliales rodeadas por una capa elástica interna, longitudinal. Esta primera capa

muscular está rodeada por una capa de músculo liso circular, que a su vez, está envuelta por una capa externa de tejido conectivo. Los vasos linfáticos contienen válvulas, muchas más que el sistema venoso. Por ende, la circulación de la linfa es totalmente dependiente de la compresión por los músculos circundantes. Los vasos linfáticos desembocan en los ganglios linfáticos.

- **GANGLIOS LINFÁTICOS**

Estos ganglios son de tamaño variable. Normalmente se encuentran unos 75 ganglios situados a cada lado del cuello. Los ganglios contienen un seno subcapsular bajo una cápsula prominente, por donde el vaso linfático drena líquido linfático. Esta cápsula es a menudo el primer sitio de crecimiento metastásico. El líquido penetra en la sustancia del ganglio (compuesto por una corteza y una médula) y sale a través del hilio para asociarse con más vasos linfáticos. Estos ganglios se encuentran entre la fascia cervical superficial y la fascia prevertebral y, por lo tanto, son susceptibles a la extirpación quirúrgica. El líquido linfático ingresa finalmente al sistema venoso en la unión de las venas yugular interna y vena subclavia.

1.5. Grupos ganglionares cervicales

Los principales grupos de ganglios cervicales se pueden observar en la Figura 1. En la anatomía normal se distinguen los siguientes grupos ganglionares²²:

- ✓ Los **ganglios occipitales** incluyen un grupo superficial y otro profundo. Los ganglios superficiales constituyen un grupo 3-5 ganglios que se localizan entre el músculo esternocleidomastoideo (ECM) y el músculo del trapecio, en el vértice del triángulo posterior. El grupo posterior profundo incluye 1-3 ganglios. Este grupo de ganglios está situado profundo respecto al músculo esplenio y sigue el curso de la arteria occipital. Estos ganglios drenan el cuero cabelludo, la parte posterior del cuello y las capas profundas musculares del cuello.
- ✓ Los **ganglios retro-auriculares** varían en número de 2 a 4. Se encuentran en la porción fibrosa superior del músculo ECM a nivel de la apófisis

mastoides. Los ganglios retro-auriculares drenan el cuero cabelludo parietal posterior y la piel de la región mastoidea.

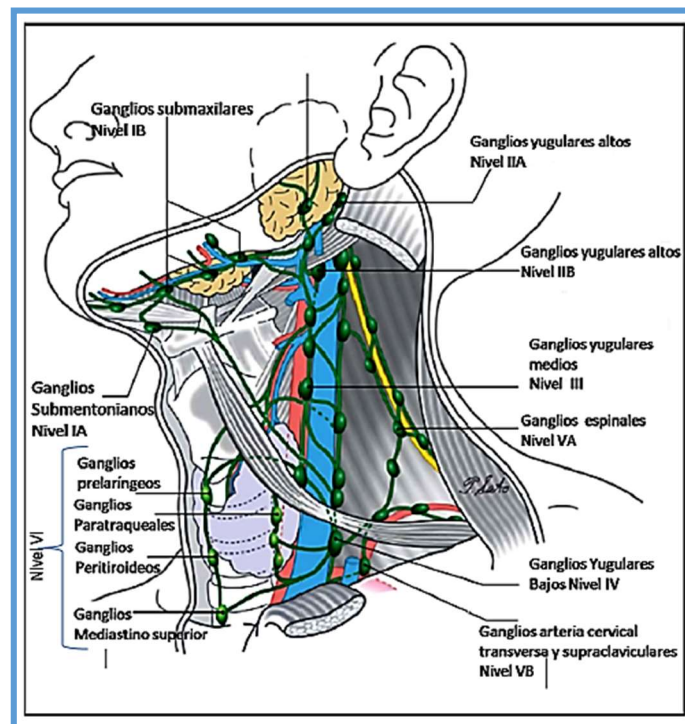


Figura 1. Grupos y niveles ganglionares cervicales.

- ✓ Los **ganglios parotídeos** se pueden dividir en grupos intraglandulares y extraglandulares. Los ganglios parotídeos intraglandulares se encuentran por fuera pero adyacentes a la glándula parótida, donde drenan el cuero cabelludo fronto-lateral y la cara, oreja, conducto auditivo externo y la mucosa bucal. Embriológicamente, el sistema linfático se desarrolla antes que la glándula parótida, la cual va rodeando a los ganglios intraglandulares a medida que se desarrolla. Esto explica por qué la glándula parótida contiene tejido linfóide. Los ganglios intraglandulares drenan las mismas regiones que los ganglios extraglandulares, a la que se interconectan y después drenan en el grupo ganglionar yugular superior. Se pueden encontrarse hasta 20 ganglios parotídeos.
- ✓ Los **ganglios linfáticos submandibulares** se dividen en 5 grupos: preglandular, postglandular, prevascular, postvascular e intracapsular. Los grupos preglandulares y prevasculares se encuentran por delante de la glándula submandibular y la arteria facial, respectivamente. Los grupos postglandulares y postvasculares son posteriores a estas estructuras. A

diferencia de la glándula parótida, en el desarrollo embriológico no hay ningún ganglio intraglandular verdadero; sin embargo, de vez en cuando, se ha identificado un ganglio dentro de la cápsula de la glándula. Los linfáticos submandibulares drenan el labio superior e inferior, mejilla, nariz, mucosa nasal, encía, pilar amigdalino anterior, paladar blando, dos tercios anteriores de la lengua y la glándula submandibular. Los vasos eferentes drenan en los ganglios yugulares internos.

- ✓ Respecto a los **ganglios submentonianos**, se hallan entre 2-8 ganglios en los tejidos blandos del triángulo submentoniano, entre el músculo platisma y el músculo milohioideo. Estos ganglios drenan el mentón, labio inferior, encía anterior y tercio anterior de la lengua. Los vasos eferentes drenan tanto a los linfáticos submandibulares ipsi- y contralateral como al grupo ganglionar yugular interno.
- ✓ Los **ganglios sublinguales** están situados a lo largo de la raíz de la lengua y de la glándula sublingual, y van a drenar el suelo anterior de la boca y la superficie ventral de la lengua. Estos ganglios posteriormente desembocan en el grupo submandibular o yugular.
- ✓ Los **linfáticos retrofaríngeos** se dividen en un grupo medial y lateral, quedando situados entre la faringe y la fascia prevertebral. El grupo lateral, que se encuentra a nivel del atlas cerca de la arteria carótida interna, se compone de 1-3 ganglios que pueden llegar hasta la base del cráneo. El grupo medial se extiende inferiormente al nivel post-cricoideo. Este grupo drena la región posterior de la cavidad nasal, senos esfenoidales y etmoidales, paladar duro y blando, nasofaringe y faringe posterior a la zona post-cricoidea.
- ✓ Los **ganglios cervicales anteriores** se dividen en la cadena yugular anterior y la cadena yuxtavisceral de ganglios. Los ganglios de la cadena yugular anterior siguen la vena yugular anterior situada superficial a los músculos del cuello. Estos ganglios drenan la piel y los músculos de la parte anterior del cuello, y los vasos eferentes drenan a los ganglios yugulares internos inferiores.
- ✓ Los **ganglios yuxtaviscerales** se dividen en pre-laríngeos, pre-tiroideos, pre-traqueales y para-traqueales. Los ganglios pre-laríngeos se encuentran

desde la membrana tirohioidea hasta la membrana cricotiroides, y drenan la laringe y los lóbulos tiroideos.

- ✓ El **grupo ganglionar pre-traqueal** consta de ganglios situados entre el istmo de la glándula tiroides hasta el nivel de la vena innominada. Varían en número de 2-12 ganglios. Estos ganglios drenan la región de la glándula tiroides y la tráquea, y reciben flujo aferente del grupo pre-laríngeo. Los eferentes pre-traqueales drenan en el grupo yugular interno y los ganglios mediastínicos superiores anteriores.
- ✓ Los **ganglios para-traqueales** se encuentran cerca del nervio laríngeo recurrente y drenan los lóbulos tiroideos, las glándulas paratiroides, la laringe subglótica, la tráquea y el esófago superior. Los vasos eferentes viajan al grupo yugular inferior o directamente hacia el cruce de la vena yugular interna y la vena subclavia. Los ganglios anteriores drenan bilateralmente porque la línea media del cuello no tiene ninguna división anatómica.
- ✓ Los **ganglios cervicales laterales** se dividen en grupos superficiales y profundos. El **grupo superficial lateral** sigue la vena yugular externa y drena en profundidad hacia cualquiera de los ganglios cervicales yugulares internos o del grupo cervical transversal. El **grupo profundo lateral** forma un triángulo bordeado por los ganglios yugulares internos, los ganglios del nervio accesorio espinal y los ganglios del grupo cervical transversal. Los ganglios cervicales transversos siguen los vasos cervicales transversos y pueden contener hasta 12 ganglios. Estos ganglios reciben drenaje del grupo del nervio espinal accesorio y de la piel del cuello y la parte superior del pecho. La cadena espinal accesoria sigue el nervio del mismo nombre y consiste en un máximo de 20 ganglios. Esta cadena recibe la linfa de los ganglios occipitales, postauriculares y supraescapulares, y también de la cara posterior del cuero cabelludo, nuca, cara lateral del cuello y el hombro.
- ✓ La **cadena yugular interna** consiste en un sistema de gran tamaño que cubre la parte anterior y lateral de la vena yugular interna. En general se extiende desde el músculo digástrico superiormente hasta la vena subclavia inferiormente. Puede contener hasta 30 ganglios, y que se dividen en grupos altos, medios y bajos. Los eferentes de estos ganglios finalmente pasan al

sistema venoso a través del conducto torácico izquierdo, y en el lado derecho por múltiples canales linfáticos. A estos ganglios drenan todos los otros grupos ganglionares anteriormente mencionados. Pueden hallarse eferentes directos desde la fosa nasal, faringe, amígdalas, oído externo y medio, trompa de Eustaquio, lengua, paladar, laringo-faringe, glándulas salivales mayores, tiroides y glándulas paratiroides.

Aunque el sistema de drenaje linfático es bastante estable, los patrones de drenaje linfáticos están sujetos a alteración por afectación maligna o después de la radioterapia. En tales casos, es posible la re-orientación ganglionar y que en consecuencia surjan ganglios con metástasis en sitios inusuales. También se han demostrado que las metástasis pueden saltar ganglios del primer escalón y aparecer en el grupo yugular interna inferior.

1.6. Niveles ganglionares cervicales

Los ganglios linfáticos se pueden agrupar para clasificarlos en diferentes niveles linfáticos, lo que nos permite realizar una extirpación más o menos reglada de los mismos en la disección ganglionar cervical²².

En la Figura 2 se muestran los niveles cervicales. La terminología más aceptada fue descrita originalmente por un grupo de cirujanos de cabeza y cuello en el Hospital Memorial Sloan-Kettering. Esta clasificación divide los niveles de cuello o zonas y fracciona cada lado del cuello en 6 regiones separadas.

- Nivel Ia: Grupo submentoniano
- Nivel Ib: Grupo submandibular
- Nivel II: Yugular alto (yugulodigástricos cervicales altos)
- Nivel III: Yugular medio (cervicales medios)
- Nivel IV: Yugular bajo (cervicales inferiores, supraclaviculares)
- Nivel V: Triángulo posterior (espinales)
- Nivel VI: Compartimento anterior (prelaríngeos, paratraqueales)

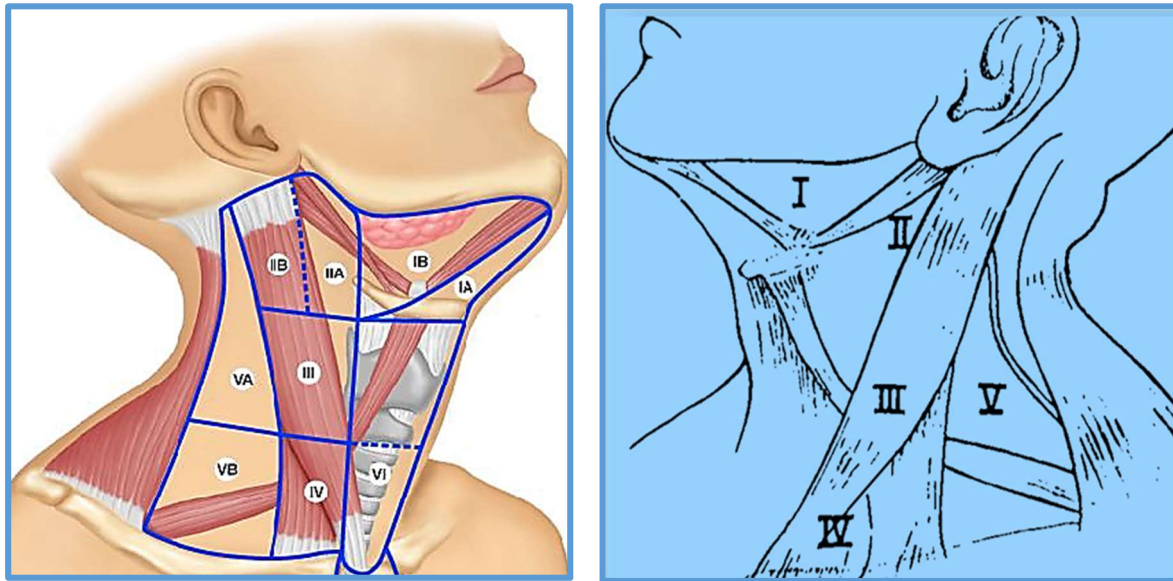


Figura 2. Niveles ganglionares cervicales.

- **NIVEL I (SUBMENTONIANO-SUBMANDIBULAR)**

El Nivel I está bordeado por el cuerpo de la mandíbula, vientre anterior del músculo digástrico contralateral, y vientres anterior y posterior del músculo digástrico ipsilateral. Contiene dos subgrupos ganglionares. El **grupo submentoniano (Ia)** que se encuentra en el triángulo submentoniano (vientre anterior del digástrico y hueso hioides), y el **grupo submandibular (Ib)** que se encuentra dentro del triángulo submandibular (vientres anterior y posterior del músculo digástrico y el cuerpo de la mandíbula).

- **NIVEL II: YUGULAR ALTO (YUGULODIGÁSTRICOS CERVICALES ALTOS)**

Los ganglios que se encuentran en el nivel II se encuentran alrededor del tercio superior de la vena yugular interna, que se extiende desde el nivel de la bifurcación de la carótida a nivel caudal hacia la base del cráneo superiormente. El límite lateral está formado por el borde posterior del músculo ECM; el límite medial está formado por el músculo estilohioideo. Se describen dos sub-zonas: los ganglios situados por delante del nervio accesorio espinal corresponden al **nivel IIa**, y los ganglios posteriores al nervio al **nivel IIb**.

- **NIVEL III: YUGULAR MEDIO (CERVICALES MEDIOS)**

El grupo ganglionar yugular medio define el nivel III. Los ganglios están limitados por la bifurcación de la carótida superior por arriba y la membrana cricotiroides por abajo. El borde lateral está formada por el borde posterior del músculo ECM y el margen medial está formado por el borde lateral del músculo esternohioideo.

- **NIVEL IV: YUGULAR BAJO (CERVICALES INFERIORES, SUPRA-CLAVICULARES)**

El nivel IV contiene el grupo yugular inferior y se extiende superiormente desde el músculo omohioideo hacia la clavícula inferior. El borde lateral está formado por el borde posterior del músculo ECM y el margen medial está formado por el borde lateral del músculo esternohioideo.

- **NIVEL V: TRIÁNGULO POSTERIOR (ESPINALES)**

Los ganglios linfáticos que se encuentran en el nivel V están dentro del triángulo posterior del cuello, que queda bordeado anteriormente por el borde posterior del músculo ECM, posteriormente por el borde anterior del trapecio, e inferiormente por la clavícula. El nivel V incluye el nervio accesorio espinal, los vasos cervicales transversos y grupos ganglionares supraclaviculares.

- **NIVEL VI: COMPARTIMENTO ANTERIOR (PRELARÍNGEOS, PARA-TRAQUEALES)**

Los ganglios linfáticos del nivel VI se encuentran en el compartimiento anterior. Estos ganglios rodean las estructuras viscerales medias del cuello desde el nivel del hioides superiormente a la horquilla esternal inferiormente.

1.7. Mecanismo de metástasis en los ganglios cervicales

Las hipótesis actuales sobre el desarrollo de tumores malignos se relacionan con alteraciones en los mecanismos normales de la proliferación y diferenciación celular y un fracaso de la muerte celular (apoptosis). Esta pérdida del control del crecimiento celular es el resultado de mutaciones genéticas, incluyendo la activación de proto-oncogenes y/o inactivación de genes supresores de tumores. Los cambios fenotípicos resultantes proporcionan a las células cancerosas un potencial de crecimiento indiscriminado, como la pérdida de respuesta a controles de crecimiento

normales, defectos en señales de respuesta para la muerte celular programada, la resistencia a la citotoxicidad y alteraciones en la diferenciación terminal. El concepto de heterogeneidad tumor implica que los tumores se componen de subpoblaciones heterogéneas de células que difieren en la inmunogenicidad, invasividad, la cinética de crecimiento celular, la sensibilidad a los fármacos citotóxicos y la capacidad de metastatizar.

Los eventos que rodean el inicio de la invasión local del tumor en los tumores de origen epitelial implican una pérdida de adhesión celular que rodea a las células tumorales y la invasión de la membrana basal por las células malignas de los tejidos conectivos subyacentes por la producción de enzimas celulares y mediadores de crecimiento, la unión celular a la membrana extracelular molecular, fenómenos de neovascularización y la entrada o salida a la circulación a través de la unión receptores endoteliales celulares.

En las zonas de metástasis tumoral en los ganglios del cuello, el mecanismo se produce por una repetición de todos los eventos anteriormente expuestos.

En el caso de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, las células malignas van a progresar desde carcinoma in situ, a carcinoma microinvasor, a carcinoma con invasión profunda y a metástasis linfáticas. Curiosamente, un mismo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tiene la capacidad de manifestarse en ambos extremos de ese desarrollo histopatológico, a la vez y en una misma localización anatómica. El paso crítico en la transición de carcinoma in situ a carcinoma microinvasor y carcinoma invasivo es la destrucción de la membrana basal. Esta destrucción se lleva a cabo mediante la producción de moléculas proteolíticas específicas por las células tumorales, como metaloproteinasas, colagenasas y activadores del plasminógeno.

La angiogénesis patológica es el crecimiento de nuevos capilares que no se autorregula, y que se deriva de alteraciones en los mecanismos de control del crecimiento en los procesos patológicos (por ejemplo, una transformación maligna). Se está todavía investigado cómo algunos factores derivados del tumor pueden facilitar la proliferación de células endoteliales (por ejemplo, la prostaglandina E2, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor beta de crecimiento, factor alfa de crecimiento, el factor de crecimiento de fibroblastos-beta). En el cáncer de células escamosas de laringe ha revelado mayores concentraciones séricas de las citocinas, interleucina-6, interleucina-8 y factor de crecimiento endotelial vascular. Estos

agentes pueden ser importantes en las respuestas pro-inflamatorias y pro-angiogénicas de células tumorales. La capacidad de un tumor para estimular una respuesta angiogénica determina directamente la capacidad de un tumor para metastatizar a nivel regional o a distancia, y eventualmente matar al paciente.

En la literatura hay estudios contradictorios con respecto a la densidad microvascular y la presencia de metástasis ganglionares en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Es también interesante el hecho que dentro de una misma localización, pueden descubrirse áreas con diferente comportamiento biológico. En el cáncer de cabeza y cuello, especialmente en carcinomas de células escamosas, las metástasis son el resultado de una serie de alteraciones genéticas de las células epiteliales escamosas que conducen a la transformación maligna. Estas alteraciones genéticas se facilitan por la susceptibilidad genética variable, la exposición prolongada de tabaco y alcohol, virus, y la supresión inmune.

Los tumores invaden los tejidos conectivos locales mediante la producción de proteinasas y la expresión de marcadores de superficie que facilitan la fijación a componentes de la matriz extracelular. Habida cuenta que el crecimiento y el tamaño del tumor puede estar limitado por los nutrientes disponibles en el medio circundante, el reclutamiento de los capilares huésped conduce a la formación de un suministro de sangre intratumoral. La invasión capilar y linfática por las células tumorales permite la difusión de células malignas y el establecimiento de tumores histológicamente idénticos en sitios distantes. La diseminación de las células tumorales más allá del lugar primario sigue siendo el factor más importante en el pronóstico del paciente con cáncer oral.

1.8. Tratamiento del cáncer oral

I. Cirugía del tumor primario y cirugía reconstructiva.

El tratamiento quirúrgico del cáncer oral, lo que podría denominarse como cirugía oncológica ablativa, persigue la exéresis de la totalidad del tumor en bloque, con un margen quirúrgico de seguridad que, idealmente, debe de quedar a 1-2 cm del borde tumoral, tanto en superficie mucosa como en profundidad de tejido sano²³⁻²⁶. En el caso del labio, aunque no está bien establecido aún²⁷, se considera un margen

suficiente los 0,5 cm en lesiones menores de 1 cm y, si es mayor, un margen de 1 cm²⁸. Este planteamiento quirúrgico con radicalidad local o cirugía radical sería aplicable a todos aquellos tumores de cavidad oral considerados como resecables²⁹.

De hecho, el tratamiento quirúrgico como única modalidad terapéutica puede ser considerado como eficaz, y por tanto de elección, en los estadios iniciales del cáncer oral^{24,25,27-31}. Si el margen quirúrgico resultase afecto, se recomienda la reintervención quirúrgica hasta lograr un margen quirúrgico libre (por consenso, se considera libre cuando entre el borde de resección y el frente invasivo hay una distancia igual o superior a 5 mm)²⁶, si bien, la radioterapia postoperatoria también estaría indicada^{28,32,33}. Por otra parte, a este margen de seguridad cabe una excepción, y es que en el caso de que uno de los márgenes sea periostio, la resección puede finalizar en el mismo, sin necesidad de avanzar hacia el hueso, siempre y cuando el periostio no esté infiltrado por células neoplásicas; en caso de estar afecto el hueso, se recomienda la resección marginal del mismo, en lugar de su resección segmentaria^{23,26,32}.

Un aspecto de gran importancia es que la resección quirúrgica debe ir acompañada de la reconstrucción de la alteración generada, con fines estéticos y funcionales, tan importantes en el enclave anatómico de la cavidad oral³⁴. De hecho, la reconstrucción debe planificarse al mismo tiempo que la propia cirugía ablativa^{23,24,26,28}. La técnica reparadora depende en gran medida del tipo de defecto creado, pudiéndose emplear desde cierres directos, colgajos, injertos... hasta cicatrización por segunda intención. Una opción de gran desarrollo en la actualidad y considerada hoy día como la más indicada, es la reconstrucción con colgajos libres mediante técnicas de microcirugía vascular (lo que se ha denominado colgajo libres), que aporta grandes ventajas, como su gran proporción de éxito, la reducción de complicaciones y sus escasas secuelas^{24,26}. Sea como sea, dado el rápido desarrollo de materiales tanto artificiales como alogénicos, las variadas posibilidades de transferencia de piel autóloga y la posibilidad de planificar la reconstrucción mediante programas informáticos, genera una amplia variedad de alternativas, todas ellas dentro de la definición de buena práctica clínica³⁴.

II. Vaciamiento cervical.

Es la extirpación en bloque del tejido célulo-ganglionar del cuello que sigue la progresión biológica de la enfermedad metastásica desde su localización en la cavidad

oral hasta los ganglios cervicales. La técnica clásica de vaciamiento cervical radical incluye la extirpación de los niveles ganglionares submental, submaxilar, yugulares superior, medio, e inferior y triángulo posterior cervical, junto al músculo ECM, vena yugular interna, nervio espinal, glándula submaxilar y polo inferior de parótida. Se han introducido diversas modificaciones menos agresivas que intentan obtener una mejor funcionalidad y una menor repercusión estética, manteniendo idéntica eficacia terapéutica, que respetan algunas de las estructuras anteriormente mencionadas o respetan selectivamente algunos niveles ganglionares.

En 1991 la Academia Americana de Cirugía Otorrinolaringológica de Cabeza y Cuello clasificó los vaciamientos en³⁵⁻⁴⁷:

- **Vaciamiento radical**

Corresponde a una linfadenectomía en bloque estándar, desarrollada por Crile. Se realiza una linfadenectomía de los grupos ganglionares I al V, junto al nervio espinal, vena yugular interna y músculo ECM (Figura 3). Está indicado cuando existe un extenso compromiso cervical metastásico, o cuando hay ganglios linfáticos sospechosos con compromiso extracapsular hacia el nervio espinal, músculo ECM y/o vena yugular interna.

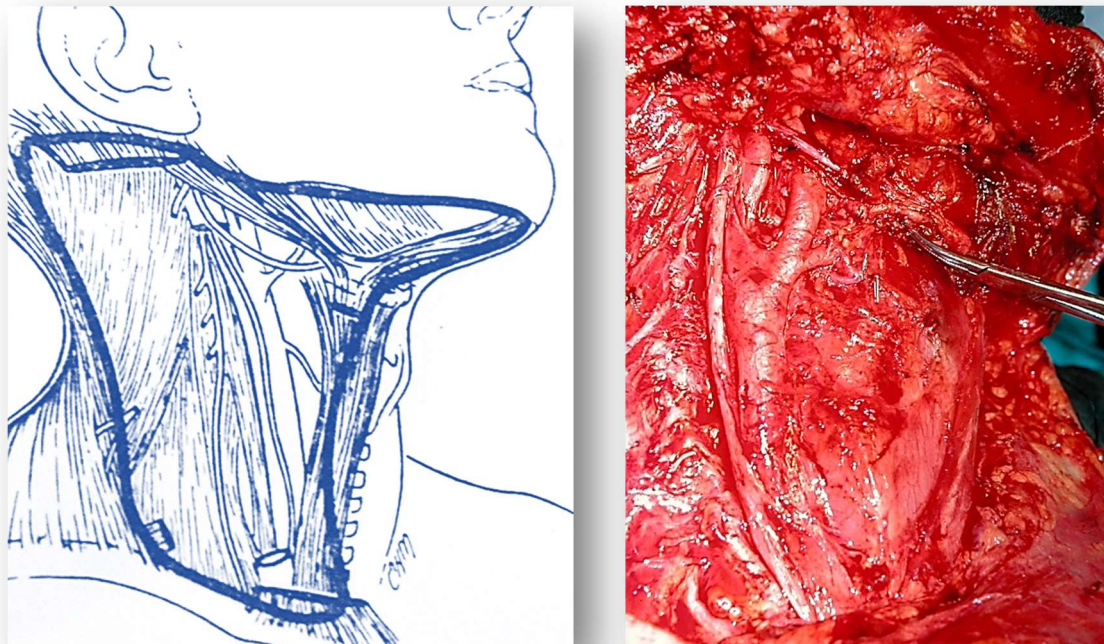


Figura 3. Vaciamiento radical cervical.

Es una linfadenectomía de determinados grupos ganglionares con preservación de estructuras nobles. La técnica quirúrgica se desarrolla en un determinado territorio de drenaje según la localización del tumor, con la intención de reducir la morbilidad. No se ha demostrado mejoría en cuanto a morbilidad y supervivencia mediante las técnicas selectivas respecto a las otras. Necesita radioterapia postoperatoria cuando es un cuello positivo para metástasis.

a) **Vaciamiento supra-omo-hioideo.** Se practica una linfadenectomía de los grupos I, II y III (Figura 4). Está recomendado en carcinoma de la cavidad oral con cuello N0, cuando hay necesidad de vaciamiento bilateral, o en el caso de realizar una parotidectomía.

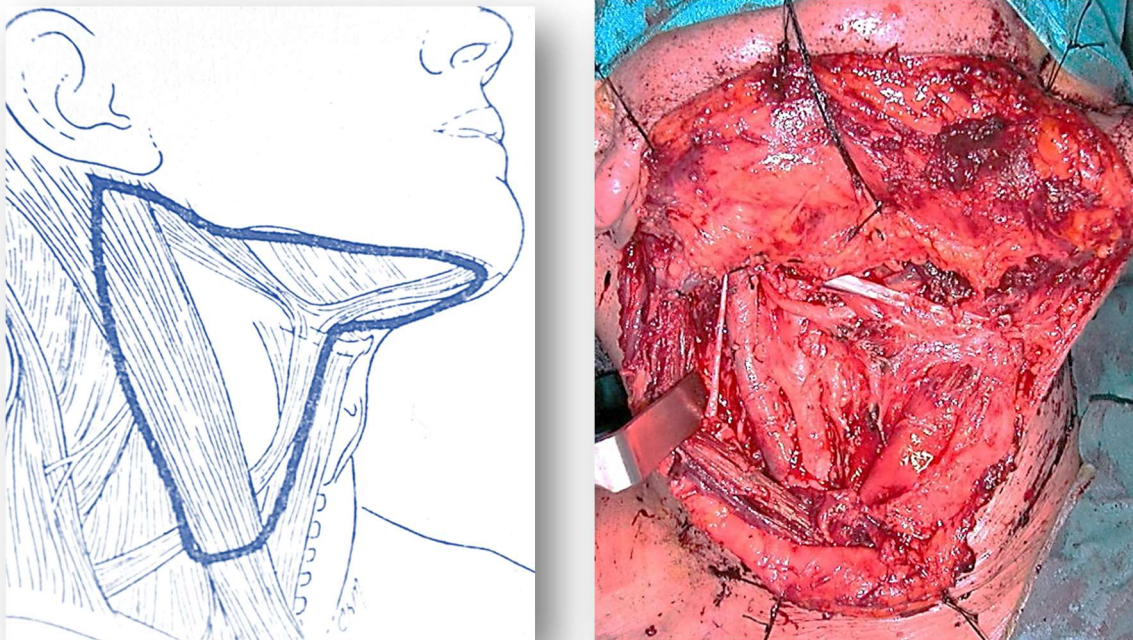


Figura 4. Vaciamiento supra-omo-hioideo cervical.

b) **Vaciamiento lateral.** Se efectúa una linfadenectomía de los grupos II, III y IV. Sugerido en carcinomas de orofaringe, hipofaringe, región supraglótica y laringe con cuellos N0.

c) **Vaciamiento póstero-lateral.** Se ejecuta una linfadenectomía de los grupos II, III, IV y V, complementado con ganglios linfáticos suboccipitales y retroauriculares. Indicado en cáncer de piel con cuello N0 o en sarcomas de cabeza o cuello.

d) **Vaciamiento anterior.** Se practica una linfadenectomía del grupo VI. Recomendado en carcinoma de tiroides y paratiroides, carcinoma subglótico y carcinoma de esófago cervical.

Al comparar los vaciamientos selectivos, modificados o radicales en cuanto a supervivencia no hay diferencias significativas cuando los cuellos son positivos para metástasis, debiendo recibir radioterapia postoperatoria⁴⁵.

- **Vaciamiento radical modificado.**

Consiste en una linfadenectomía en bloque, pero conservando estructuras no linfáticas (nervio espinal, músculo ECM y/o vena yugular interna), técnica desarrollada por Medina. Se procede a efectuar una linfadenectomía de los grupos ganglionares I al V, conservando el nervio espinal, y/o músculo ECM y/o vena yugular interna.

a) Tipo I: respeta el nervio espinal.

b) Tipo II: conserva el nervio espinal y vena yugular interna.

c) Tipo III: preserva el nervio espinal, músculo ECM y vena yugular interna. Para la literatura anglosajona este tipo de vaciamiento correspondería al **Vaciamiento Funcional**, propuesto por Suárez (Figura 5).

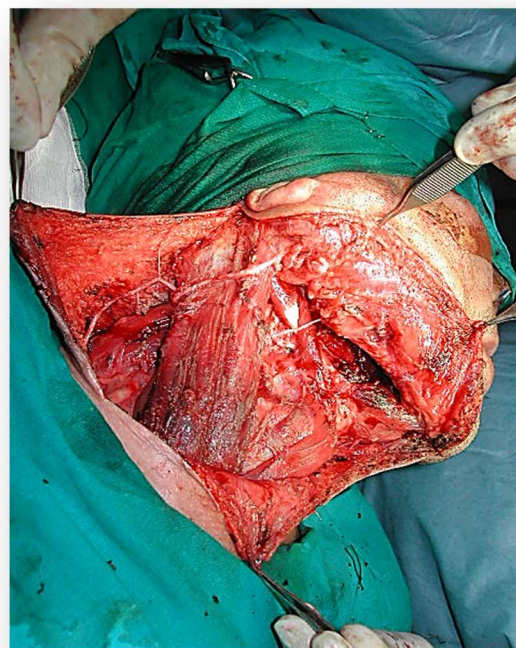
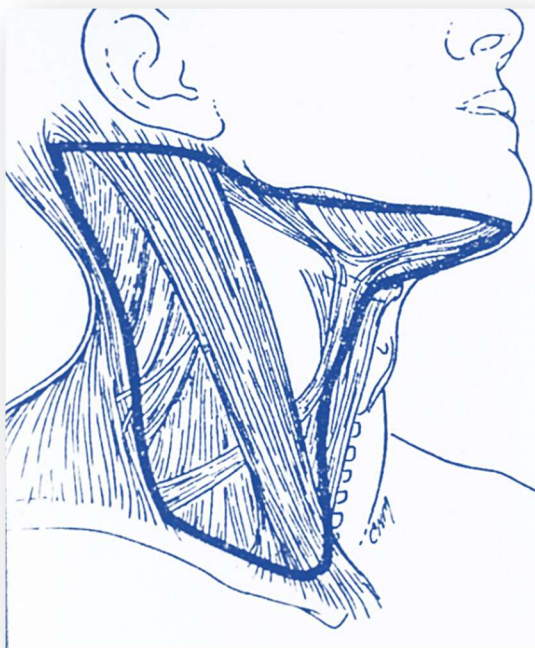


Figura 5. Vaciamiento funcional cervical.

El vaciamiento funcional se basa en la existencia de compartimientos fasciales en el cuello. El tejido linfático se encuentra en inmediata vecindad de las estructuras nobles del cuello, pero separadas de éstas por una barrera fascial¹². Está aconsejado en cirugías bilaterales o en cualquier cuello N0.

- **Vaciamiento radical ampliado.**

Es una linfadenectomía en bloque, complementado con la extirpación de linfonodos adicionales u otras estructuras³⁷.

III. Radioterapia.

En el caso de los estadios precoces del cáncer de cavidad oral, la radioterapia puede ser también utilizada como única arma terapéutica^{28,31}. Además, según numerosos estudios retrospectivos, la radioterapia es igualmente eficaz que la cirugía primaria, seguida o no de radioterapia postoperatoria, en el tratamiento del tumor^{23,25,26,28-33,48,49}, sobretodo en el caso del paladar duro y encía superior²⁷. Si bien, muy especialmente en el caso de los cánceres de cavidad oral, se prefiere la cirugía a la radioterapia radical^{26,28,33,48} debido a las menores complicaciones de la primera frente a la segunda (mucositis, ageusia, xerostomía fibrosis, osteonecrosis, pérdidas dentales, etc.)^{23,24,27,48} reservándose ésta, en general, para el postoperatorio²⁵, para los pacientes que no pueden someterse a cirugía o para aquellos en los que la cirugía dejaría secuelas funcionales severas²⁷. Aun así, la indicación de radioterapia como tratamiento curativo depende de ciertas características del tumor, como su tamaño, las secuelas funcionales de la cirugía y su radiosensibilidad^{23,26}. Mención aparte merece el cáncer en labio, pues cuando es superior a 2 cm, la cirugía es claramente de elección, con o sin radioterapia posterior²⁸.

Se considera que es necesaria una dosis total de 65-70 Gy para el tratamiento radical de los estadios precoces de la enfermedad macroscópica de cavidad oral, y de 46-50 Gy para la enfermedad microscópica^{23,29}. Acerca de la forma de administración de las dosis, según un metaanálisis de Furness et al³⁰, existe un aumento de supervivencia global y de mejor control locorregional al emplear un fraccionamiento no convencional o alterado, frente al fraccionamiento convencional, siendo el beneficio mayor en los planteamientos hiperfraccionados que en los acelerados. Estos mismos autores concluyen que la radioterapia neoadyuvante carece de evidencia científica que apoye o anule su utilidad en el tratamiento del cáncer de cavidad oral.

Otra de las aplicaciones de la radioterapia se indica en el periodo postoperatorio, recomendándose en aquellos pacientes que se consideran de alto riesgo para la recidiva locorregional^{27,30,32}. De entre los factores que determinan dicho riesgo, destacan la invasión perineural o que los márgenes quirúrgicos sean positivos o próximos (por consenso, se considera próximo cuando entre el borde de resección y el frente invasivo hay una distancia menor de 5 mm)^{24,27-29,50,51}. En tumores de cavidad oral intervenidos quirúrgicamente se ha demostrado un aumento de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global en pacientes con márgenes quirúrgicos afectados al aplicar radioterapia postoperatoria²³. En caso de decidir aplicar radioterapia postoperatoria, se recomienda que el tiempo máximo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la radioterapia no exceda las 6 o incluso las 4 semanas^{23,29}.

IV. Quimioterapia.

Hasta el momento actual, la quimioterapia no es una opción como tratamiento exclusivo en los estadios precoces del cáncer de cavidad oral^{23,26,28,29,32,33,52}, aunque en algunos casos muy seleccionados pueda llegar a ser utilizada coadyuvantemente en diferentes combinaciones con cirugía o radioterapia con intención curativa^{25,27,32}. Hay estudios que han demostrado que la adición de quimioterapia a radioterapia en el momento postoperatorio favorece un mejor control local y la supervivencia libre de enfermedad y global, a costa de una mayor toxicidad aguda, aunque no tardía, frente a radioterapia postoperatoria exclusiva²³. En concreto, se recomienda considerar el uso de cisplatino junto con radioterapia postoperatoria en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, pero esto carece de una base científica que apoye su evidencia para los estadios iniciales del cáncer de cavidad oral³².

En cuanto a las terapias biológicas, o también llamados tratamientos contra dianas moleculares, desarrollados ampliamente en los últimos años para muchas neoplasias malignas, parece que en el caso de los cánceres de cabeza y cuello, en general, están menos avanzadas. Pero no sólo eso, sino que sus indicaciones excluyen, a día de hoy, los estadios precoces²³. No obstante, están apareciendo estudios que intentan explicar características especiales del cáncer de cavidad oral, que le hacen ser un caso singular respecto al tratamiento quimioterápico, como la importancia que parece tener la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sus interacciones con la interleucina 6 y la proteína C reactiva, y cómo ello influye en el metabolismo de los

fármacos empleados en el cáncer oral⁵². También hay estudios que hablan de posibles nuevas dianas específicas para el cáncer oral. Algunos ejemplos son: la familia de las sirtuinas (desacetilasas de histona NAD⁺-dependientes), que podrían actuar en la carcinogénesis como promotoras de la proliferación y supervivencia celular⁵³ o el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y sus receptores, que han sido relacionados con el tamaño tumoral, las metástasis ganglionares en el cuello, la mortalidad e incluso con la infección por virus del papiloma humano (VPH), aunque sus implicaciones son aún limitadas y controvertidas⁵⁴.

1.9. Manejo del cuello clínicamente negativo (N0)

Los estadios iniciales del cáncer de cavidad oral, por definición, se caracterizan por no presentar ganglios linfáticos regionales afectados en el momento del diagnóstico, cuando se valora mediante el examen clínico y las técnicas de imagen.

Sin embargo, si bien esto es conceptualmente cierto, a pesar de los resultados negativos de los exámenes practicados sobre el cuello del paciente, es posible demostrar la existencia de enfermedad microscópica en un porcentaje significativo de pacientes²⁸. Hay que recordar que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es el factor pronóstico aislado más relevante en el cáncer de cavidad oral/orofaringe (con excepción de las metástasis a distancia)²⁴, y que en el caso de la cavidad oral, esta diseminación es temprana y bien conocida en la literatura²⁵.

Pero el manejo del cuello N0 es un tema crucial sobre el que, a día de hoy, todavía no existe un acuerdo claro^{27,55}, extensible no solo al tipo de tratamiento y a las diferentes técnicas, sino a la propia indicación y a los resultados oncológicos²⁵. A favor de ello, existen varios estudios retrospectivos que aportan una elevada incidencia de metástasis ocultas en la disección de los ganglios linfáticos de pacientes inicialmente con cuello negativo con cáncer de cavidad oral^{23,55}; en concreto, el 20-40% según algunas series³² y el 15-20% en T1 para otras²⁷. Por ello algunas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento profiláctico del cuello clínicamente negativo³², yendo otras más allá, pues añaden que sea así cuando el tumor primario ha sido tratado quirúrgicamente²⁶, y otras limitan el vaciamiento cervical para el estadio T1 de lengua y para el T2 del resto de sublocalizaciones de la cavidad oral²⁷. De especial mención son los tumores de lengua y suelo de boca que, como ya se ha

explicado, tienden con mayor frecuencia a extenderse a los ganglios linfáticos regionales; de ahí que la valoración de la infiltración de invasión en profundidad del tumor primario en estas localizaciones sea de gran importancia, pues es proporcional al riesgo de enfermedad oculta^{25,27,32}.

Por el contrario, otros autores siguen recomendado la actitud expectante⁵⁵, probablemente basándose en la existencia de ensayos clínicos que no han encontrado una fuerte evidencia de que varíe la supervivencia ni el tiempo libre de enfermedad al aplicar un tratamiento profiláctico del cuello clínicamente negativo o al tratar cuando aparecen las metástasis^{23,25,30}.

En caso de diseminación oculta, los niveles ganglionares cervicales más frecuentemente afectados son el I, II y III, incluyendo el IV en el caso del cáncer de lengua^{27,51,56}, y siendo el nivel V poco frecuente^{27,32,56}.

Fasunla et al⁵⁷ publicaron en 2011 un interesante metanálisis donde analizaron los ensayos clínicos randomizados que, hasta la fecha, habían comparado la disección electiva cervical con la disección cervical terapéutica en pacientes con cáncer oral con estadio N0 clínico del cuello. El criterio principal que definieron los autores fue el de muerte específica por la enfermedad, y a partir de este parámetro, calcularon el riesgo relativo de muerte específica por la enfermedad. En el metanálisis, los autores analizaron 621 artículos potencialmente relevantes. De estos, sólo 16 artículos identificaron útiles para el metanálisis. Finalmente, tras eliminar los artículos retrospectivos, los autores sólo encontraron cuatro estudios randomizados, de diferentes partes del mundo, que cumplían los criterios de inclusión. Tres trabajos se desarrollaron como estudios unicéntricos en Francia⁵⁸, India⁵⁹ y Brasil⁶⁰; y un ensayo multicéntrico se realizó en Hong Kong⁶¹. Estos ensayos clínicos tuvieron lugar durante un periodo de cuatro décadas, entre 1966 y 2004. El rango de muerte específica por la enfermedad fue bastante amplio. En el grupo de disección terapéutica el rango osciló entre el 11-42%, mientras que en el grupo de pacientes sometidos a disección electiva varió entre el 12-30%.

En definitiva, en estos estudios que recoge el metanálisis de Fasunla et al se demostró que la disección cervical electiva tiene un beneficio significativo para la supervivencia y aumenta el periodo libre de enfermedad. En el grupo de disección electiva cervical se demostró que menos pacientes desarrollaron recurrencias ganglionares cervicales o metástasis comparados con el grupo de disección selectiva terapéutica. En el grupo de pacientes con disección cervical electiva la recurrencia

ganglionar se detectó entre un 6-30% de pacientes, mientras que en el grupo de disección cervical terapéutica, las metástasis aparecieron entre un 37-58% de los pacientes.

Hay que hacer mención al reciente trabajo del año 2015 de D´Cruz et al⁶² publicado en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*. Los autores nos presentan los resultados de un ensayo prospectivo, randomizado y controlado para evaluar los efectos de la disección electiva cervical sobre la supervivencia de los pacientes, al compararla con la disección cervical terapéutica, en un grupo de pacientes en estadios T1 y T2 de cáncer oral. Hasta la fecha, este es el trabajo que ha enrolado a más pacientes de forma controlada y sistemática, y por el diseño del estudio, tiene un gran rigor y calidad. En conjunto, los autores controlaron 596 pacientes entre los años 2004 y 2014. Los autores realizan su estudio sobre un total de 500 pacientes, 245 con disección electiva y 255 con disección terapéutica, y un seguimiento medio de 39 meses. Hubo 81 recurrencias y 50 muertes en el grupo de disección electiva, y 146 recurrencias y 79 muertes en el grupo de disección terapéutica. Lo más relevante es que la supervivencia global a tres años de la disección electiva cervical fue del 80%, muy superior a la de la disección terapéutica que se situó en el 67,5% (diferencias estadísticamente significativas). Además, a tres años, los pacientes del grupo de disección electiva tenían una tasa superior de supervivencia que los pacientes del grupo de disección terapéutica, concretamente un 69,5% (diferencias estadísticamente significativas). Estos datos confirman que la disección cervical electiva tiene unas tasas más elevadas de supervivencia global y periodo libre de enfermedad comparado con la disección terapéutica en los pacientes con cáncer de células escamosas en estadios iniciales. Para este ensayo, los pacientes que se enrolaron en el estudio se evaluaron mediante exploración física y ultrasonografía en el cuello.

En este contexto, para realizar una indicación adecuada de intervención profiláctica en estos pacientes, hay que establecer el riesgo de metástasis ganglionares ocultas, concepto sobre el que no existen estudios aleatorios controlados que hayan fijado un umbral de riesgo claro²³. Ante la ausencia de dicho umbral, unas series retrospectivas sugieren dicha indicación cuando se supere el 20-25% de riesgo de metástasis ocultas^{23,26}, pero otros autores rebajan este umbral al 15-20%⁴⁸ y otros aún más, al 10%²⁷. Otras guías recomiendan su tratamiento en tumores mayores de 2 cm (es decir, a partir de T2) o cuando infiltran más de 0,4 mm en profundidad²⁸.

Acerca de la forma de actuación sobre el cuello clínicamente negativo, también poco consensuado, existen dos posibilidades. Por una parte, la **linfadenectomía cervical electiva o profiláctica**, que consiste en la exéresis quirúrgica de los ganglios linfáticos regionales; el tratamiento se realizaría en el mismo tiempo quirúrgico que el tumor primario, en función de aspectos como la localización de éste y sus vías de drenaje^{26,51,56}. Ya se ha explicado anteriormente acerca de las diferentes técnicas de disección cervical y que la tendencia mayoritaria parece ser a considerar la variante selectiva (realizando un vaciamiento supraomohioideo, que involucra los niveles I a III^{26,32,51,56}, incluyendo el IV en el caso del cáncer de lengua^{27,51,56}, o funcionales como la principal opción^{24,25,56,63}. Estos vaciamientos ofrecen una menor morbilidad y existen estudios que han demostrado que no se compromete el resultado oncológico⁵⁶. Pero, por otra parte, existen solo 5 ensayos prospectivos aleatorizados^{58,61} que hayan comparado la disección electiva o profiláctica con la **actitud expectante con disección cervical posterior** si se presenta una recurrencia^{23,56}, si bien algunas guías de actuación clínica la incluyen como preferencia, añadida al tratamiento del tumor primario cuando se ha caracterizado como T2²⁸. Algunos estudios retrospectivos han mostrado que la extirpación de un gran número de ganglios no afectados no se correlaciona con un mayor período libre de enfermedad, mediante el método de Kaplan-Meier⁵¹.

Por otra parte, está la opción de aplicar **radioterapia sobre el cuello** del paciente, existiendo estudios que consideran a la radioterapia como alternativa efectiva en la enfermedad tumoral cervical oculta²⁸. A semejanza de lo que se observaba en el tratamiento de la lesión primaria, en amplias series retrospectivas no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento quirúrgico y la radiación en el cuello clínicamente negativo a 5 años, cuando el tumor primario ha sido controlado y según el tipo de tratamiento que se haya aplicado sobre el mismo^{23,28,32}. Pero nuevamente se prefiere la cirugía a la radiación, reservando ésta a una posible recidiva³². Además, la disección permite el estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos³², si bien el número de ganglios a extirpar y examinar para conseguir una fiabilidad aceptable en el estadiaje no está claro⁵¹.

Finalmente, existen recomendaciones que sugieren que solo es necesario el tratamiento profiláctico del cuello **ipsilateral** al tumor primario^{27,32}, así como que sea siempre **bilateral** si el primario está cercano a la línea media^{27,28,51}, pues ello incrementa el riesgo de afectación de los ganglios cervicales contralaterales³².

Una novedad interesante es que, cada vez con mayor frecuencia, se está instaurando en la literatura científica el concepto de **ganglio linfático centinela** en el manejo de este tipo de pacientes²⁴, técnica que podría ahorrar la morbilidad de la disección quirúrgica⁵⁵. Consiste en la inyección peritumoral de isótopos radiactivos preoperatoriamente y su estudio con una gammacámara intraoperatoria.

1.10. Pruebas de imagen en el cuello N0

Hay un debate sobre el valor relativo de las distintas pruebas de imagen en la evaluación del cuello No para valorar la enfermedad metastásica⁶⁴. Los estudios que correlacionan los hallazgos radiológicos y los histopatológicos muestran que en los ganglios más pequeños de 10 mm pueden existir metástasis microscópicas sin que se demuestren signos macroscópicos precoces de neoplasia (es decir, necrosis central o extensión extracapsular). En estos casos, la evidencia clínica de enfermedad metastásica precoz en ganglios ocultos es difícil y se puede escapar al diagnóstico por imagen.

Actualmente ninguna de las técnicas de imagen disponibles puede ayudar a descubrir esas pequeñas metástasis tumorales en el interior de los ganglios linfáticos. Las **principales características radiológicas de los ganglios linfáticos metastásicos** son el tamaño y la presencia de zonas sin contraste en el interior de los ganglios linfáticos metastásicos causadas por necrosis tumoral, queratinización tumor o áreas quísticas en el interior del tumor.

Además de las técnicas radiológicas, los pacientes con un cáncer de cavidad oral con una posible afectación ganglionar requieren una evaluación multidisciplinaria integral de todas las zonas potenciales de drenaje para ese ganglio, para identificar el tumor primario. Esto incluye una evaluación exhaustiva de las posibles localizaciones primarias utilizando técnicas endoscópicas. En su caso, puede ser necesario solicitar una laringoscopia, esofagoscopia, broncoscopia y/o el examen de la nasofaringe. Si no se identifica la localización primaria, las técnicas de PET/CT son esenciales⁶⁵; sin embargo, se necesita una mayor experiencia clínica antes de convertir esta modalidad en el estándar para la detección de metástasis en el cáncer de cabeza y cuello.

- **ULTRASONIDOS**

El ultrasonido es claramente superior a la palpación clínica para la detección de ganglios linfáticos y metástasis. Las ventajas de la ecografía sobre otras técnicas de imagen son el precio y las posibilidades de su uso en el seguimiento del paciente.

En la ecografía, la enfermedad ganglionar metastásica suele evidenciarse como un ganglio con señal sonográfica de forma esférica. Generalmente, los ganglios son hipo-ecoicos, con una pérdida de definición hilar. En los casos de diseminación con crecimiento infiltrante, los límites ecográficos no están bien definidos. Los hallazgos comunes en las metástasis de carcinoma de células escamosas son la diseminación extracapsular, la necrosis central y las áreas de líquido en los nódulos linfáticos. Las metástasis en los ganglios linfáticos del melanoma maligno y el carcinoma papilar de tiroides tienen una apariencia no-ecogénica que imita una lesión quística.

La ecografía también puede ser útil para evaluar la invasión de la arteria carótida y la vena yugular. Debido a que los ganglios linfáticos de tamaño límite no se pueden diagnosticar con fiabilidad utilizando solo ultrasonidos, se puede realizar cómodamente una aspiración con aguja fina con examen citológico guiado por ultrasonido de los ganglios en cuestión. El resultado del aspirado depende de la habilidad del ecografista y de la calidad de la muestra (es decir, tener un número adecuado de células representativas).

- **TC**

Desde su descubrimiento en la década de los años 70, las tomografías computerizadas han sido una herramienta muy valiosa en todos los campos de la medicina, incluyendo la evaluación del cáncer de cabeza y cuello. Desde el advenimiento de los sistemas de alta resolución y medios de contraste específicos, la TC de corte fino ha permitido la detección de ganglios cervicales patológicos de menor tamaño de los que pueden ser detectados por el examen clínico. La TC se utiliza de forma rutinaria para la evaluación preoperatoria del cuello, ya que, presumiblemente, ayuda a disminuir la incidencia de adenopatías cervicales ocultas⁶⁶.

La TC de corte múltiple helicoidal mejora la resolución espacial (en el eje longitudinal). Esta técnica permite la exploración rápida de grandes volúmenes de tejido. Los datos helicoidales volumétricos permiten utilizar la óptica multiplanar y las reconstrucciones en 3 dimensiones. Otra ventaja de la técnica helicoidal es la

mejora de la evaluación de la extensión del tumor y metástasis de ganglios linfáticos. Los criterios para la identificación de ganglios dudosos también están evolucionando a medida que avanza la tecnología. El hallazgo más sugestivo y más específico de afectación ganglionar sigue siendo la necrosis central, pero su ausencia no excluye la metástasis. Por desgracia, las metástasis suelen ser no visibles en pequeños ganglios linfáticos, donde la detección sería crucial.

Basándose en la resolución de imagen de la TC, diversos autores han reducido las medidas para que un ganglio sea sugerente desde 15 mm a 10 mm. Muchos autores han propuesto un diámetro mínimo axial de 11 mm para el triángulo submandibular y 10 mm para el resto del cuello. Otros criterios incluyen la presencia de grupos de 3 o más ganglios *border-line* y la pérdida de los planos tisulares.

- **RESONANCIA MAGNÉTICA**

El valor de la RNM es su excelente resolución de los tejidos blandos. La RNM ha superado a la TC en la evaluación de cáncer en algunas localizaciones primarias como la base de la lengua y las glándulas salivales. La sensibilidad de la RNM es superior a la de la palpación clínica en la detección de adenopatías cervicales ocultas. El tamaño, la presencia de múltiples ganglios y la necrosis son criterios compartidos por TC y protocolos de imagen de resonancia magnética^{67,68}. Muchos artículos indican que la TC aún tiene una ventaja sobre la RNM para la detección de afectación ganglionar cervical.

Los avances en la tecnología de resonancia magnética (por ejemplo, imágenes de *spin-eco*, supresión grasa) aún no han superado la capacidad de la TC para identificar los ganglios linfáticos y definir la arquitectura ganglionar. La necrosis central evaluada por T1 sin contraste y las imágenes ponderadas en T2, se ha demostrado que proporcionan una tasa de precisión global de 86 a 87% en comparación con la TC, que tiene una tasa de exactitud de 91 a 96%⁶⁹. El uso de nuevos medios de contraste, en especial los medios de contraste supra-magnéticos, podrían mejorar la sensibilidad de la RNM.

- **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES**

Esta nueva modalidad de imagen se ha estudiado cada vez más para el estadiaje del cáncer de cabeza y cuello^{70,71}. La técnica se basa en la captación de 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) en lesiones metabólicamente activas. El estudio también se

puede fusionar a una tomografía computarizada correspondiente para facilitar la localización de la lesión. Comparando su utilidad en la detección de metástasis cervicales, las imágenes de fusión PET/CT han resultado ser superiores y más precisas para la detección de metástasis cervical en comparación con solo PET o con modalidades de imagen convencionales. Además, el PET puede contribuir a la detección de tumores recurrentes residuales o precoces⁶⁶.

1.11. Principios de la ecografía en cabeza y cuello

La ecografía del cuello se ha convertido en una importante herramienta en el diagnóstico de las enfermedades de la cabeza y cuello. Como ya se ha hecho anteriormente referencia, la ecografía puede ser la primera modalidad de imagen tras la exploración física ya que es bien tolerada por los pacientes y, además de ser barata, aporta información relevante de gran valor diagnóstico.

El examen ecográfico de las estructuras superficiales de la cabeza y cuello requiere un equipo adecuado con transductores de alta frecuencia (habitualmente entre 7,5 y 10 MHz). El transductor se puede colocar directamente sobre la piel o sobre una almohadilla de silicona para conseguir un contacto perfecto con la superficie cutánea, sobre todo en el ángulo de la mandíbula y el cuello.

El ultrasonido se produce mediante la transmisión de una corriente eléctrica a través de un cristal piezoeléctrico en el transductor. Esta corriente provoca una vibración del cristal, dando lugar a ondas sonoras de alta frecuencia que están por encima del rango auditivo humano, para fines de diagnóstico en cabeza y cuello.

Las ondas sonoras penetran en los tejidos y se reflejan en las interfaces de estructuras con impedancia acústica diferente. Cuanto mayor sea la diferencia entre la impedancia de los tejidos involucrados, más fuerte será el eco de retorno. El eco es recogido por el transductor, se transfiere a una corriente eléctrica y se muestra en una pantalla.

Las estructuras llenas de líquido sin interfaces de tejidos internos parecen ecolímbres en la ecografía. Esto resulta en un área de color negro en el monitor. Como consecuencia de la baja atenuación en una estructura llena de fluido, se muestra un realce distal a la estructura. Las estructuras sólidas están llenas de ecos y aparecen de color gris en la pantalla. El hueso refleja en lugar de transmitir el sonido, lo que

resulta en un reflejo de alta densidad y una sombra acústica posterior. En el tejido glandular ondas sonoras se reflejan desde las múltiples interfaces acústicas de parénquima y estroma.

El poder de resolución de un sistema de ultrasonidos es directamente proporcional a la frecuencia de las ondas sonoras emitidas por el transductor. En otras palabras, cuanto mayor sea la frecuencia del haz de sonido, se pueden identificar estructuras más pequeñas. A la inversa, cuanto mayor sea la frecuencia, menor es la profundidad de penetración en el tejido. Dado que las estructuras en el cuello son relativamente superficiales, están bien adaptados a la evaluación de alta resolución (alta frecuencia), y la penetración limitada posee menor importancia.

Actualmente los instrumentos de ultrasonido utilizados son sistemas a tiempo real. Esto significa que la información del ultrasonido se actualiza varias veces por segundo. Se pueden apreciar movimientos inherentes como la pulsación vascular.

La principal ventaja de los sistemas a tiempo real es su capacidad para inspeccionar una región con rapidez y definir una región anatómica de interés. Los sistemas a tiempo real incorporan un mecanismo de congelación de la imagen para "detener" la imagen en movimiento, lo que permite la grabación de la imagen en una película.

1.12. Consideraciones de la ecografía en cabeza y cuello

Es importante seguir un protocolo de examen sistemático para la evaluación de la cabeza y cuello. Se recomienda comenzar con el examen de la glándula tiroides, donde se puede ajustar la frecuencia y la ganancia. El examen se continúa a lo largo de los vasos hasta el suelo de la boca, lengua, glándulas salivares y región amigdalara. Los ganglios linfáticos se examinan de forma consecutiva.

- **Tamaño de la lesión**

La ecografía en tiempo real permite visualizar una imagen de las estructuras cambiando la posición del transductor. Cuando el equipo de ultrasonido está calibrado con precisión, permite la medición de tamaño en todas las dimensiones.

- **Localización y la relación de la lesión a las estructuras adyacentes**

Como resultado del examen de ultrasonido se pueden localizar las estructuras adyacentes con precisión. El músculo, las estructuras vasculares y glandulares revelan un patrón claro en la ecografía que puede servir como punto de referencia para la localización de una masa en el cuello. Aunque el cartílago, el hueso y el aire no pueden ser visualizados porque actúan como una pantalla para la ecografía, los reflejos característicos causados por estas estructuras pueden funcionar como una referencia también.

- **Características de la lesión**

Las características pueden ser sólido, quístico o compuesto (quística y sólido). En casos de tumor sólido presenta como una masa ecogénica baja o alta, mientras que un quiste se presenta sin eco. Sin embargo, la mejora de los equipos de ultrasonido y el desarrollo de transductores de alta frecuencia han conseguido un aumento de resolución. Los quistes, que antes eran representados como lesiones totalmente eco-libres, hoy en día pueden ser visualizados como estructuras de baja o alta ecogénica, de acuerdo con el contenido.

- **Anatomía**

El tejido muscular se caracteriza por una baja ecogenicidad en la ecografía con bandas lineales. Su ecogenicidad se puede discernir fácilmente de tejido glandular que revela un patrón homogéneo de parénquima de alta ecogenicidad. El hueso y el cartílago producen una fuerte reflexión y sombra acústica posterior. Las interfaces de aire y tejido, como en la cavidad oral, faringe, laringe, esófago y la tráquea, se visualizan como fuertes ecos también. Dependiendo de las propiedades del ultrasonido, pueden ser visualizadas las estructuras tubulares (conductos, vasos sanguíneos) con un diámetro de 2 mm o más. Los nervios no se visualizan por ecografía.

- **Suelo de la boca**

El suelo de la boca se compone de diferentes capas musculares unidas a la mandíbula y al hueso hioides. Los músculos milohioides forman un diafragma entre la mitad izquierda y derecha de la mandíbula y el cuerpo del hueso hioides. Aquí se hallan también el vientre anterior de los músculos digástrico, músculos genihioides, músculo geniogloso y músculo hiogloso y los músculos estilogloso y palatogloso.

- **Región submandibular**

La glándula submandibular se encuentra lateral y superficial al músculo digástrico. La glándula penetra por el músculo milohioideo, estando la mayor parte de la glándula superficial (caudal) al mismo. La glándula submandibular tiene componentes serosos y mucinosos. En el examen de ultrasonido de la región submandibular también se puede mostrar la arteria facial y la vena, y los ganglios linfáticos submandibulares.

- **Glándula parótida**

La glándula parótida está delimitada anteriormente por la mandíbula y el músculo masetero y posteriormente por la apófisis mastoides, conducto auditivo externo y el ECM y el vientre posterior del digástrico. La glándula parótida se divide en un lóbulo superficial y profundo. La división se determina por el trayecto del nervio facial, una estructura que no puede ser visualizada por ecografía. En general, el conducto parotídeo de Stenon se representa sólo cuando está anormalmente dilatado.

En el tejido del parénquima se pueden visualizar la arteria carótida externa y las venas retromandibular y venas faciales posteriores.

- **Región lateral del cuello**

Las estructuras de ultrasonidos más importantes en la zona lateral del cuello son el músculo ECM, la arteria carótida, la vena yugular y los ganglios linfáticos. Normalmente, se pueden visualizar los ganglios de >5 mm.

La diferenciación entre los ganglios linfáticos y el tejido muscular a veces puede ser difícil, pero la manipulación con el transductor crea una impresión de la estructura y da claridad en la mayoría de los casos.

En las metástasis cervicales aparecen ganglios aumentados de tamaño con forma redondeada-esférica. Frecuentemente hipoecogénicos, a veces de ecogenicidad heterogénea, con pérdida de definición del hilio. Otro signo de infiltración metastásica es la hipertrofia cortical excéntrica. En casos de extensión extranodal, los bordes están pobremente definidos. Es frecuente encontrar crecimiento extranodal y necrosis en el centro del ganglio. Las metástasis ganglionares pueden presentar aumento de la vascularización.

- **Región de la glándula tiroides**

La glándula tiroides está situada en la línea media del cuello, en localización infrahioidea. Los dos lóbulos están unidos por el istmo. Lateralmente se halla relacionado con la arteria carótida común y la vena yugular interna. Al igual que las glándulas parótidas y submandibulares, el tejido del parénquima de la glándula tiroides se caracteriza por un patrón homogéneo con finas pequeñas ecos de igual tamaño. Las glándulas paratiroides, en su mayoría en número de cuatro, se encuentran en el sitio dorsal medial de cada lóbulo tiroideo. La ecogenicidad es similar al tejido normal de la glándula tiroides.

1.13. Valor de la ecografía en los ganglios cervicales

El estadiaje del cuello es fundamental para el manejo posterior del paciente tras la extirpación de la lesión tumoral, por lo que es imprescindible saber el estado real del cuello. Como se dijo anteriormente, la exploración clínica del cuello tiene escaso valor para determinar el estadio ganglionar real del carcinoma escamoso, lo que justifica la disección cervical electiva en estos pacientes, permitiéndonos así conocer el estadiaje real, el tratamiento precoz de las metástasis y la administración de radio-quimioterapia adyuvante si es necesario.

Sin embargo, la disección cervical electiva puede implicar un sobretratamiento innecesario de un 60-70% de pacientes, con el incremento de costes y de morbilidad que lleva asociado, debido al aumento del tiempo operatorio y al mayor tiempo de estancia hospitalaria, con el mayor riesgo de complicaciones, tales como: infecciones, fístulas y comunicaciones oro-cervicales, y disfunción en el hombro.

Ante esta situación, existen autores que defienden extirpar el tumor y esperar a ver la evolución de la enfermedad mediante seguimiento estricto⁷², ya que en muchos casos nunca desarrollará la enfermedad locorregional. Este protocolo se indica en pacientes seleccionados, en estadios T1-T2, y donde la anatomía patológica del carcinoma informa de un tumor no agresivo⁷³. Sin embargo, esta postura tiene el inconveniente de que el 20-35% de los pacientes desarrollaran metástasis que serán tratadas más tardía y dificultosamente.

Otros autores defienden la realización de la disección cervical electiva, con las ventajas de obtener un correcto estadiaje de los pacientes, y así poder tratar con

radioterapia/quimioterapia de forma prematura a los pacientes que necesiten este tratamiento coadyuvante, y así mejorar su supervivencia^{74,75}. Recientemente, D´Cruz et al⁶² han realizado un ensayo clínico que demuestra mayor supervivencia a largo plazo en pacientes que son sometidos a disecciones electivas.

La disponibilidad de pruebas diagnósticas eficaces que puedan detectar las metástasis cervicales previamente al tratamiento quirúrgico sin la necesidad de realizar una disección cervical, nos permitiría el tratamiento precoz de las metástasis, a la vez que evitaría el sobretratamiento del 60-70% de los pacientes y disminuiría los costes y la morbilidad asociados.

Dichas pruebas diagnósticas deben ser validadas y fiables para que nos permitan tomar decisiones con respecto al tratamiento de los pacientes con cierta seguridad, asumiendo los menores errores y riesgos tanto de un sobretratamiento como de un infratratamiento, circunstancias que debemos intentar evitar en ambos casos.

En base a este argumento han aparecido diversos estudios y técnicas de imagen para mejorar el estadiaje cervical sin la realización de una disección cervical, y poder obtener una información válida y fiable de la verdadera situación de la posible enfermedad ganglionar cervical, pudiendo así poder actuar en consecuencia y ofrecer al paciente el tratamiento más conveniente, y evitar en mayor medida las posibles secuelas.

La evaluación del cuello mediante ultrasonidos tiene la ventaja del bajo coste de la prueba y la inocuidad de la misma, a la vez que nos permite visualizar la localización de las adenopatías cervicales, teniendo una fiable orientación anatómica de las mismas. Además, siguiendo determinados criterios radiológicos, podemos valorar si esas adenopatías son metastásicas o no, y por tanto, si se debe realizar la disección cervical o sólo se sigue observando el cuello⁷⁶⁻⁷⁸.

Los ultrasonidos tienen la ventaja añadida de que en el caso de optar por el seguimiento del paciente sin llevar a cabo la linfadenectomía, nos permitirá realizar ese seguimiento con mayor precisión, sin aumentar los riesgos por radiación para la salud del paciente. Se puede así valorar la evolución de las adenopatías en las cadenas cervicales, viendo si crecen, o si van desapareciendo, incluido después de someter a los pacientes a otros tratamientos más agresivos como la radioterapia⁷⁹. Todo ello, con la posibilidad de asociarla a otras pruebas diagnósticas actualmente en estudio, tal como el ganglio centinela, que ya se está realizando en otros cánceres como es el

melanoma o cáncer de mama⁸⁰. La biopsia del ganglio centinela se está convirtiendo en una herramienta diagnóstica válida en el estadiaje cervical, con una alta sensibilidad.

Según diversos estudios la ecografía cervical detecta metástasis cervicales con una sensibilidad entre el 60-97%, y una especificidad del 70-90%, variando tanto la sensibilidad como la especificidad, en función de los diversos criterios diagnósticos ecográficos utilizados para la detección de metástasis cervicales^{81,82}.

En estos momentos se están desarrollando estudios de ganglio centinela en carcinomas de cavidad oral, siguiendo la teoría del primer ganglio de drenaje del tumor. Mediante esta teoría, si no está afectado el primer ganglio centinela, se descarta la extensión regional del tumor. Y al contrario, si está afecto, habría que realizar una disección cervical, porque podrían estar otros ganglios de la cadena ganglionar afectados, lo que implicaría que la enfermedad ya se ha extendido y haría necesario realizar un tratamiento completo⁸³. Esta técnica ya se ha validado en los carcinomas de cabeza y cuello, después de los buenos resultados obtenidos en carcinomas de otros lugares como en el melanoma y en el cáncer de mama⁸⁴.

1.14. Criterios ecográficos para ganglios cervicales

Los criterios diagnósticos revisados en la literatura y utilizados en la valoración de las adenopatías cervicales son:

- **Vascularización de la adenopatía**

La ecogenicidad del hilio demostraría que la vascularización interna de la adenopatía es normal, mientras que una vascularización peri-adenopática se asocia a procesos malignos como resultado de los factores de neo-angiogénesis liberados por el tumor⁸¹ (Figura 6).

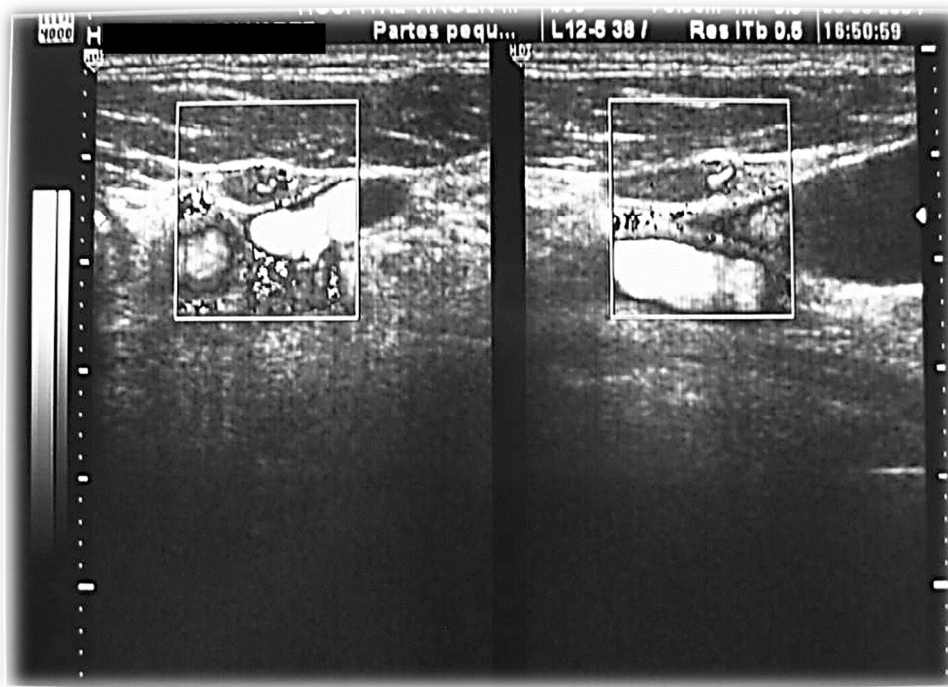


Figura 6. Detalle de una imagen de ecografía donde se visualiza la vascularización de un ganglio sano

- **Heterogenicidad de la adenopatía**

Este criterio implica que no hay homogenicidad de eco en su interior, y se visualiza con zonas hipoecogénicas e hiperecogénicas. Se define la hiperecogenicidad como ondas ecográficas que rebotarían contra una estructura que se vería blanca, como por ejemplo el hueso. La hipoecogenicidad implica que la estructura absorbe las ondas ecográficas, por lo tanto se vería de color negro, como por ejemplo los líquidos, e implicaría necrosis en el interior de la adenopatía. La presencia de formación de nidos de queratina, que aparecen en las adenopatías metastásicas de carcinoma epidermoide, variarían la ecogenicidad normal interna de la adenopatía, produciendo diferentes señales de eco intraadenopáticas, dando un aspecto de moteado (heterogenicidad)⁸⁵ (Figura 7). Las adenopatías malignas presentan habitualmente coagulación por necrosis en su interior que aparece como un foco ecogénico demarcado. También puede aparecer como necrosis quística en el interior de la adenopatía, lo cual es sugestivo de malignidad, y se asocia frecuentemente a metástasis de carcinoma epidermoide⁸⁶.

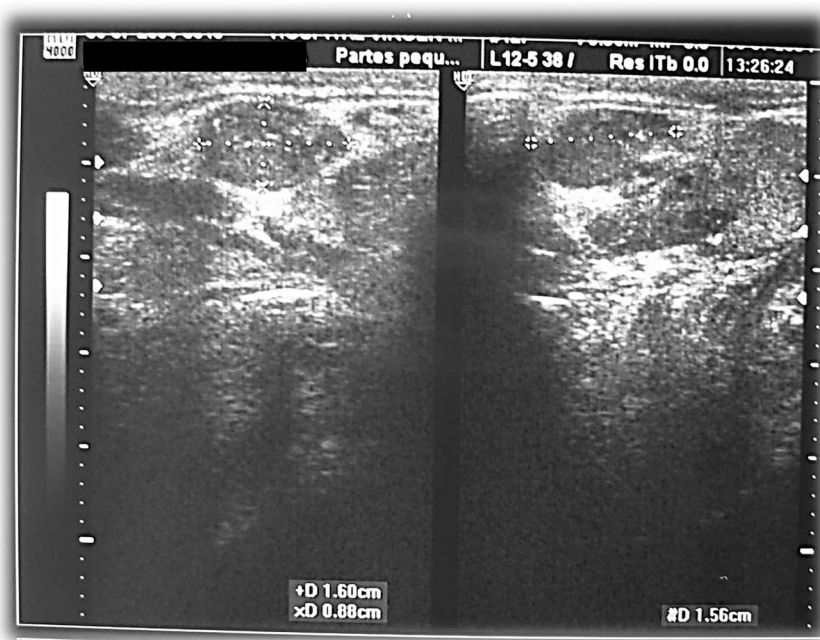


Figura 7. Detalle de una imagen de adenopatías heterogéneas en una ecografía.

- **Tamaño del diámetro transversal o menor de la adenopatía.**

Este criterio varía en función de los diversos estudios revisados^{82,87}. Para la mayoría de los autores, una adenopatía sospechosa sería aquella que supera los 7 mm de diámetro transversal, pero hay quien las considera afectadas con diámetros inferiores. Tomando como referencia 7 mm tenemos una elevada especificidad, pero disminuye la sensibilidad, por lo que se pueden pasar pacientes con adenopatías positivas. Sin embargo, al considerar diámetros más pequeños se mejora considerablemente la sensibilidad aunque se pierda algo de especificidad.

- **Forma.**

Cuanto más redonda sea la adenopatía, más probabilidades de que esté afectada por el tumor, ya que habitualmente los nódulos linfáticos son alargados. Para valorar dicha forma esférica, hay que determinar un diámetro mayor (longitud axial) y un diámetro menor o transversal (anchura) de la adenopatía. Hay consenso para establecer que la relación entre longitud/anchura $< 1,3$ será considerado como un criterio de malignidad^{86,88} (Figura 8).

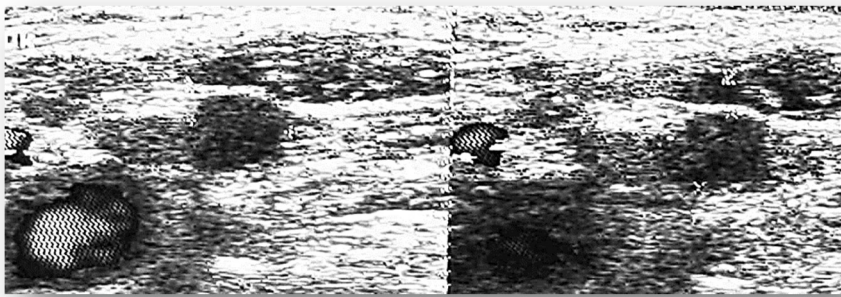


Figura 8. Imagen de adenopatías muy redondeadas con un cociente de longitud/anchura menor de 1,3

- ✓ Después de revisar el estado actual y el marco contextual del tema, teniendo en cuenta las potenciales ventajas de la ecografía en nuestro medio de trabajo, hemos focalizado el objeto de estudio de nuestra Tesis Doctoral en estudiar la variabilidad de los criterios ecográficos descritos para el diagnóstico de las adenopatías y la incertidumbre de la eficacia diagnóstica de las metástasis cervicales. Todo ello, enmarcado dentro de un objetivo clínico general que será el de disminuir el sobretratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral clínicamente N0 a los que se realiza una lifadenectomía.

II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las metástasis cervicales son el factor pronóstico más importante en el carcinoma epidermoide de cavidad oral y de orofaringe. En consecuencia, el manejo de la enfermedad metastásica en el cuello en estos carcinomas es considerado uno de los aspectos más importantes del tratamiento⁸⁹.

La presencia de adenopatías cervicales en el momento del diagnóstico de un paciente con carcinoma de cavidad oral, supone un gran impacto para el paciente tanto para su tratamiento como para su pronóstico. Dicho pronóstico cambiará considerablemente, ya que la supervivencia en un paciente con un cuello verdadero N0 es de un 75%, mientras que la supervivencia disminuye hasta un 50% si hay una adenopatía⁹⁰, y cae hasta un 30% si hay dos ganglios afectados, o hasta un 13% si hay 3 o más ganglios afectados⁶. Del mismo modo, si la

adenopatía metastásica es contralateral, la supervivencia a 5 años se sitúa en el 25%⁹¹.

Para el planteamiento preoperatorio de cada caso es fundamental conocer el estadio del cuello (N). Por ello, es muy importante distinguir entre un cuello verdadero N0 y un cuello verdadero N+, para así poder realizar el tratamiento más adecuado para ese paciente determinado.

El procedimiento diagnóstico para el estadiaje del cuello se inicia con el examen clínico mediante palpación sistemática de las cadenas ganglionares cervicales. Desafortunadamente al establecer el diagnóstico de un cuello N0 clínico, hay un riesgo importante de metástasis cervicales ocultas que se escapan en la exploración inicial. La prevalencia de metástasis ocultas varía en función de la localización y el tamaño del tumor, variando entre un 12-50%⁹². Estos elevados falsos negativos se producen porque para detectar una adenopatía de forma manual, ésta tiene que medir al menos 1 cm para que se haga evidente en la exploración², para lo cual se hace necesario la presencia de un billón de células tumorales. Las adenopatías pequeñas (menores de 1 cm de diámetro) se pierden fácilmente en el examen clínico⁶. Debido a estas circunstancias, en los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral, las guías de práctica clínica recomiendan la realización de una disección cervical funcional de forma profiláctica en los pacientes con cuellos N0 clínico, que suele ser una disección supraomohioidea que extirpa sólo el paquete célula-adiposo-ganglionar de los niveles I-II-III, que son los más frecuentemente afectados en el cáncer oral⁹³.

La controversia aparece al tener que intervenir un elevado porcentaje de cuellos sanos no afectados de enfermedad ganglionar metastásica, puesto que la probabilidad de metástasis cervicales ocultas es menor del 25-35%⁹². Muchos autores defienden la teoría de “esperar, ver y evaluar” la evolución del paciente, mientras que otros abogan por un vaciamiento electivo del cuello.

A pesar de que todavía no hay consenso sobre el tratamiento óptimo del cuello en pacientes con cáncer de la cavidad oral con cuello clínicamente N0, recientemente se han publicado dos trabajos que apoyan el posible beneficio de la disección cervical electiva en los cánceres orales con cuello N0 clínico^{57,62}. Fasunla et al⁵⁷ realizaron un metanálisis y revisión sistemática sobre los ensayos aleatorios que comparaban la disección cervical electiva a la disección del cuello terapéutico (observación) en pacientes con cáncer oral con cuello N0. Los autores concluyeron que la disección electiva reduce la tasa de mortalidad específica de la enfermedad por lo que

recomiendan la necesidad de realizar la disección cervical electiva en los cánceres orales con cuello N0 clínico.

Del mismo modo, en 2015 de D´Cruz et al⁶² reportaron los resultados de un ensayo prospectivo, randomizado y controlado para evaluar los efectos de la disección electiva cervical sobre la supervivencia de los pacientes, al compararla con la disección cervical terapéutica, en pacientes con estadios iniciales de cáncer oral. Los autores estudiaron un significativo número de pacientes y demostraron que la supervivencia global a tres años de la disección electiva cervical fue muy superior a la de la disección terapéutica con diferencias estadísticamente significativas. Además, a tres años, los pacientes del grupo de disección electiva tenían una tasa superior de años libres de enfermedad que los pacientes del grupo de disección terapéutica (diferencias estadísticamente significativas).

Las ventajas de la disección cervical son bien conocidas en la literatura. Permite un estadiaje correcto del cuello, el tratamiento precoz de las metástasis y la administración de la correcta terapéutica co-adyuvante postoperatoria con radio-quimioterapia en función de los resultados anatomoclínicos obtenidos tras la disección cervical⁵.

Sin embargo, la disección cervical electiva puede implicar un innecesario sobretratamiento que se cifra entre un 65%-75%^{92,94}, con el incremento de costes y morbi-mortalidad que lleva asociado. La realización de un vaciamiento cervical supone una intervención más agresiva para el paciente, con el consiguiente aumento de tiempo operatorio, el tiempo de estancia hospitalaria, el riesgo de comunicaciones oro-cervicales, infecciones y/o fístulas, y además tiene potenciales secuelas como la disfunción en el hombro ipsilateral.

La principal ventaja de no realizar una disección cervical electiva primaria y esperar la evolución del cuello del paciente es que el paciente no se sobretrata, se somete a una intervención menor con menores riesgos y complicaciones. Pero el inconveniente es que aproximadamente un 20-35% de pacientes desarrollarán metástasis cervicales que indefectiblemente serán tratadas de forma más tardía, con lo que ello puede afectar negativamente a la supervivencia del paciente.

Con el fin de disminuir la morbilidad, y a la vez disminuir el riesgo de metástasis ocultas en los cuellos N0 clínicos, se han considerado diferentes pruebas de imagen para valorar estos cuellos N0 clínicos, y poder ser más precisos en el correcto diagnóstico de la afectación cervical, sin tener que recurrir en todos los casos a la

disección cervical. La disponibilidad de pruebas diagnósticas que detecten las adenopatías cervicales en cuellos N0 clínicos nos permitirían el tratamiento precoz de las metástasis a la vez que evitarían el sobretratamiento de un alto porcentaje de pacientes.

Estas pruebas deben ser validadas y fiables para que nos ayuden a los clínicos y a los cirujanos a tomar decisiones con seguridad respecto al tratamiento de los pacientes, asumiendo los menores riesgos de error tanto por un sobretratamiento como por un infratratamiento.

Las pruebas que más se han estudiado o se están estudiando para la evaluación del cuello N0 en carcinoma epidermoide de cavidad oral son: la ecografía, la ecografía con PAAF guiada, la TC, la RMN y la FDG-PET. Cada prueba diagnóstica tiene sus características técnicas, efectividad diagnóstica, ventajas e inconvenientes (morbilidad, costes, complejidad, etc).

Nuestro estudio pretende valorar la utilidad de la ecografía cervical para la evaluación de los cuellos N0 clínicos en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral, con el fin de establecer unos patrones ecográficos válidos en nuestro medio y que puedan ser comparados con otros estudios realizados para la evaluación de adenopatías cervicales en cuellos N0 clínico.

Los motivos por los que hemos escogido la ecografía para la evaluación de los cuellos N0 en paciente con carcinoma epidermoide de cavidad oral son variados. Se trata de una prueba de bajo coste e inocua, que puede ser realizada en consulta incluso por el clínico, y además sus porcentajes de detección de metástasis cervicales son superiores al de otras pruebas de imagen más costosas y con más riesgos para el paciente. La incorporación de nuevas técnicas como la ecografía al armamentario diagnóstico del cirujano oral y maxilofacial puede ser muy relevante gracias a su uso sencillo, y aunque requiere un entrenamiento y destreza porque es una técnica dependiente de las manos del explorador, pensamos que debe ser tomada en cuenta en las Guías de Práctica Clínica, Protocolos y Planes de Asistencia Integral.

Con la ecografía cervical podemos visualizar las adenopatías cervicales teniendo una fiable orientación anatómica de las mismas y evaluar al paciente periódicamente mediante el seguimiento con ecografías periódicas cervicales, valorando la evolución del cuello de forma precisa, sin aumentar los riesgos por radiación para la salud del paciente, de una forma rápida y sencilla. Así mismo, la ecografía se puede asociar con otras pruebas para mejorar su sensibilidad y

especificidad por ejemplo en el caso de la biopsia del ganglio centinela, donde en algunos estudios se ha demostrado que la asociación de ambas pruebas mejora su sensibilidad y especificidad⁹⁵.

Sin embargo, los trabajos publicados hasta la fecha sobre la ecografía cervical, presentan resultados dispares y variables en términos de fiabilidad, sensibilidad y especificidad. Los estudios reportados hasta el momento actual se basan en series limitadas y usando criterios variables para la selección de pacientes y criterios ecográficos lo que limita validez⁹⁶⁻⁹⁹. En esta Tesis Doctoral pretendemos estudiar la metodología y los resultados obtenidos por otros autores con el uso de esta técnica con idea de compararlos con la nuestra. Además realizaremos un estudio multivariable con los distintos criterios ecográficos que usemos, metodología que hasta ahora no se ha usado en la evaluación de las pruebas de imagen empleadas hasta la fecha.

La ecografía cervical presenta una sensibilidad que varía entre 60-97% y una especificidad ente el 70-100%, variando estos porcentajes en función de los diversos criterios diagnósticos ecográficos utilizados^{77-79,83,90-93,95,100}. Las demás pruebas diagnósticas usadas para la detección precoz de metástasis cervicales ocultas, presentan unas sensibilidades y especificidades inferiores; la TC cuya sensibilidad varía entre 54-95% y la especificidad varía entre un 39-100%; la RMN presenta una sensibilidad entre un 64-92% y una especificidad que varía entre un 48-81%^{90-93,95,100-103}; y el PET varía entre 50-70% y una especificidad entre 64-82%¹⁰¹⁻¹⁰³. La biopsia del ganglio centinela presenta, según los estudios recientes, una alta sensibilidad superior al 90% para T1 y T2 si bien los datos sobre los tumores T3 y T4 no son tan prometedores. Esta variedad en resultados se puede explicar en diferencias metodológicas en los estudios en cuanto a muestra de pacientes, criterios selección, criterios diagnósticos, *gold standar*, etc.

Asumiendo las ventajas de la ecografía y teniendo en cuenta la variabilidad de los criterios ecográficos utilizados para el diagnóstico de las adenopatías metastásicas que nos encontramos en la literatura junto con la variabilidad de su eficacia diagnóstica publicada en diferentes trabajos, nos planteamos nuestro estudio enmarcado dentro de un objetivo clínico que sería detectar e intervenir el máximo número de pacientes con metástasis subclínicas (sensibilidad) y disminuir el sobretratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral

clínicamente N0, siguiendo los criterios y recomendaciones de los artículos sobre metodología de estudios diagnósticos⁹⁶⁻⁹⁹.

Creemos que con este trabajo de investigación que presentamos como Tesis Doctoral podemos aportar datos que contribuirán a una mejor valoración de los pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral, sin tener que usar siempre métodos invasivos para una valoración fiable de un cuello N0.

III

OBJETIVOS

En base a la variabilidad de la eficacia diagnóstica de las distintas pruebas empleadas para la detección precoz de las metástasis cervicales en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral clínicamente N0, y asumiendo las ventajas descritas de la ecografía y la variabilidad de los criterios ecográficos referidos para el diagnóstico de las adenopatías cervicales, encuadramos nuestro trabajo de investigación dentro de un marco clínico que pretende disminuir el sobretratamiento de vaciamientos cervicales innecesarios en pacientes cuellos N0.

Para ello, nos planteamos los siguientes objetivos generales y específicos.

3.1. Objetivos generales

Nuestro objetivo general, formulado como hipótesis de trabajo, es:

Hipótesis de trabajo

- ✓ La ecografía cervical detecta metástasis cervicales subclínicas en pacientes con cáncer oral estadios N0 clínicos con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 50%, utilizando criterios ecográficos de malignidad seleccionados.

Hipótesis nula

- ✓ La ecografía cervical no es capaz de detectar metástasis cervicales subclínicas en pacientes con cáncer oral estadios N0 clínicos, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 50%.

3.2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos son:

1. Valorar los diferentes criterios de malignidad ecográficos para la detección de las metástasis cervicales ocultas en el carcinoma epidermoide de cavidad oral N0 clínico, en términos de eficacia diagnóstica y significación estadística.
2. Seleccionar los criterios más válidos y eficaces en el diagnóstico de metástasis cervicales subclínicas, que nos permitan alcanzar una sensibilidad del 90% (y por tanto, unos falsos negativos del 10%) junto con una mejora de la especificidad desde el 0% que tiene la disección cervical profiláctica hasta al 50%, con lo que evitaríamos la disección cervical profiláctica innecesaria en el 35% de los pacientes.
3. Comprobar la eficacia diagnóstica de los criterios ecográficos en un análisis estadístico multivariable.

IV

MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Tipo de estudio

Realizamos un estudio de seguimiento prospectivo clínico observacional sobre 93 pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, diagnosticados y tratados por un carcinoma epidermoide de cavidad oral en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.

El periodo de estudio comprendió desde el mes de enero de 2005 hasta el mes de mayo de 2012 (8 años y medio).

El estudio fue aprobado por la comisión de Ética e Investigación del hospital.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión que tienen que cumplir los sujetos del estudio son:

- ✓ Paciente diagnosticado de carcinoma epidermoide primario de cavidad oral-orofaringe en las siguientes localizaciones: lengua-dos tercios anteriores; suelo de la boca; encía superior e inferior; mucosa yugal; trigono retromolar; paladar duro; paladar blando; labio inferior.
- ✓ Tratamiento quirúrgico mediante extirpación tumoral con márgenes, acompañado o no de vaciamiento cervical.

Las dos modalidades de tratamiento quirúrgico que se somete a estos pacientes consisten en:

- a. Extirpación de la lesión seguida de disección cervical electiva unilateral (si la lesión afecta a un solo lado) o bilateral (si la lesión afecta o sobrepasa la línea media). Los vaciamientos cervicales que se realizan son: disección radical funcional (niveles I-V) o supraomohioidea (niveles I-III)¹⁰⁴.
- b. Extirpación de la lesión sin linfadenectomía y la vigilancia clínica durante al menos 3 años. Esta postura se toma en base a la decisión del cirujano y la elección del propio paciente, y tras la aprobación por el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital. El protocolo de seguimiento consiste en: revisiones clínicas periódicas cada mes el primer año, cada 2 meses el segundo año, y cada 3 meses el tercer año y sucesivos, y además realizar una TC de control anual.

Las indicaciones generales de tratamiento adyuvante con radioterapia son las siguientes:

- ✓ Borde quirúrgico próximo o afecto; T3 o T4 con gran invasión local; lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas; invasión perineural, vascular o linfática; afectación ósea, de piel o cartílago; afectación ganglionar

múltiple; un ganglio mayor de 1'5 cm o ganglios en diversos niveles; extensión extracapsular ganglionar con infiltración de partes blandas.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de exclusión que eliminaron a los pacientes del estudio son:

- ✓ Administración de radioterapia neoadyuvante o adyuvante sobre el lecho tumoral o región cervical. Se excluyen a estos pacientes para evitar que la administración de radioterapia pudiese alterar la evolución de las posibles metástasis cervicales. La indicación de radioterapia postoperatoria coadyuvante se realizó en los casos que presenten afectación cervical metastásica, detectada durante el estudio histológico de la disección cervical y/o afectación de bordes quirúrgicos tras la resección del tumor. Se incluyen los pacientes N0p pero con bordes de resección positivos en el lecho y a los que se administró radioterapia adyuvante en cuello.
- ✓ Si durante la evolución, el paciente presenta algún evento del tipo de recidiva local o un nuevo tumor, ya que esto puede afectar a la probabilidad de presentar metástasis durante el seguimiento del paciente.

4.3. Metodología de estudio

- **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Previamente al comienzo del estudio, realizamos una actualización y revisión sistemática de la literatura buscando artículos dedicados al estudio del manejo de los cuellos N0 en carcinoma epidermoide de cavidad oral. Se buscaron especialmente aquellos artículos dedicados a la valoración de estos cuellos mediante ultrasonidos, o aquellos otros artículos que presentan estudios que comparan la valoración de cuellos en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral de diferentes métodos, en los que se estudie también la ecografía para la detección de metástasis ocultas en estos pacientes.

La búsqueda se realizó a través de PubMed-MEDLINE database desde enero de 1980 hasta septiembre de 2014 con los siguientes términos y palabras clave:

- ✓ *Oral epidermoid carcinoma (medical subject heading, or MeSH)*
- ✓ *Cervical lymph nodes (MeSH)*
- ✓ *Squamous cell carcinoma metastases (MeSH).*
- ✓ *Diagnostic imaging in neck (MeSH)*
- ✓ *Ultrasound and occult metastases (MeSH)*

Se encontraron un total de 151 artículos. De todos estos seleccionamos aquellos que se centran en el diagnóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello o de cavidad oral, y los evaluamos y comparamos siguiendo los criterios y recomendaciones expuestos en los artículos sobre metodologías de pruebas diagnósticas^{96-99,105,106}.

Los criterios que evaluamos en los artículos fueron:

- ✓ Criterios de inclusión y selección de pacientes.
- ✓ Número de pacientes que participan en el estudio.
- ✓ Tamaño del tumor primario (estadio).
- ✓ Localización del tumor primario.
- ✓ Evaluación de uno o los dos cuellos.
- ✓ Número de ganglios estudiados.
- ✓ Tiempo del seguimiento.
- ✓ Criterios diagnósticos para considerar una adenopatía metastásica.
- ✓Cuál es el patrón oro (*gold standard*) para considerar una adenopatía benigna o maligna, el estudio anatómo-patológico, el seguimiento, etc.
- ✓ Sensibilidad (Sn), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RV+) y razón de verosimilitud negativa (RV-) de las distintas pruebas o criterios evaluados. Si no están detallados en el artículo, intentamos deducirlos y extraerlos a través de los resultados publicados. Se seleccionaron todos los criterios descritos en la literatura donde pudimos obtener datos de eficacia diagnóstica.

La extracción de la información se realizó sin ocultación de autor o revista, sólo teniendo en cuenta que estuvieran incluidos entre los años de publicación ya

mencionados sin ningún otro límite a la búsqueda, y los datos fueron archivados en una base de datos (Microsoft Excel 2007).

- **PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

Antes del tratamiento quirúrgico primario, a todos los pacientes se les practicó un estudio de extensión consistente en la realización de una TC y una ecografía cervical bilateral en la que estudiamos ambos lados del cuello. Todas las ecografías cervicales fueron realizadas con el ecógrafo: Philips ATL versión HDI 4000, con sonda lineal entre 6-12MHZ.

El estudio ecográfico lo realizó siempre el mismo radiólogo, siempre con el mismo ecógrafo (Figura 9) y acompañado del mismo cirujano maxilofacial. Esta comparación se lleva a cabo de forma ciega, ya que el radiólogo desconoce el resultado de la anatomía patológica, salvo el criterio de heterogeneidad donde se hizo criterio kappa de concordancia entre dos radiólogos.



Figura 9. Fotografía del ecógrafo del estudio.

El protocolo de recogida de datos que seguimos incluye datos clínicos del paciente, características tumorales, datos de la ecografía, del tratamiento y del seguimiento. Todos son archivados según protocolo de trabajo en una base de datos diseñada en Access 2003. Esta base de datos se relaciona con la del registro de tumores del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena, donde desde el año 1992 se registran todos los datos clínicos, anatomopatológicos, terapéuticos y de evolución del paciente oncológico (Figura 10).

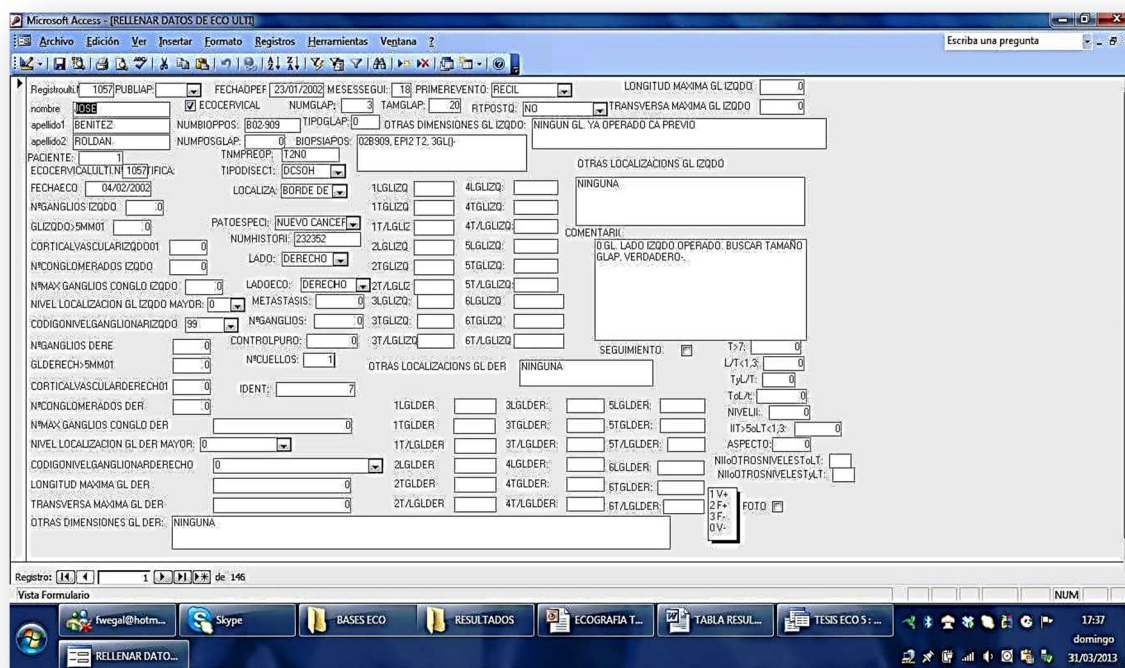


Figura 10. Base de datos diseñada en Access 2003

- **CRITERIOS ECOGRÁFICOS**

Los criterios ecográficos se aplicarán a cada lado del cuello, y clasificarán cada cuello en dos categorías como “metastásico” o “no metastásico”. Se desecha la valoración de adenopatías individualizadas por la dificultad para identificar y asociar la adenopatía ecográfica con el ganglio obtenido de la disección cervical, y porque la decisión de realizar la disección cervical se basa en que exista o sea probable la existencia de un solo ganglio metastásico, independientemente de donde esté o cuál sea su ubicación.

Se realizó el estudio ecográfico de los dos cuellos, aunque en el estudio sólo incluiremos el análisis de los cuellos homolaterales a la lesión y los bilaterales cuando la lesión afecte a línea media. Esto hace que la probabilidad de afectación cervical pretest sea la máxima y semejante entre ellos, y permitirá aplicar la razón de verosimilitud de forma válida para obtener la probabilidad posttest de afectación cervical. El estudio se realiza por cuello.

El criterio diagnóstico-ecográfico de cuello metastásico/no metastásico se compara con el siguiente patrón oro (*gold standard*) según el caso:

- a. Resultado histológico de la disección cervical realizada. Si se detectan metástasis en el espécimen de la disección se considera “verdadero positivo” (VP) y si no se detectan se considera como “verdadero negativo” (VN). Si se realiza una doble disección cervical o disección cervical bilateral, los ganglios de cada lado se analizarán separadamente diferenciando cada lado independientemente. Los pacientes que no tengan metástasis en la disección cervical, pero que sufran en su evolución una recidiva regional de la zona operada, serán considerados como verdaderos positivos.
- b. Seguimiento clínico del cuello al menos de 36 meses en aquellos pacientes donde sólo se realizó la extirpación del tumor y el seguimiento/vigilancia de la evolución del cuello, y siempre que no se haya dado radioterapia ni se haya detectado una recidiva local. Si no aparecen metástasis diagnosticadas mediante biopsia o PAAF, se considerará verdadero negativo, y si aparece alguna metástasis se considerará verdadero positivo.

- **VARIABLES INDEPENDIENTES ANALIZADAS**

Las variables recogidas y analizadas fueron:

1. Variables clínicas:

- ✓ Edad. Variable cuantitativa continua (expresada en años).
- ✓ Sexo. Variable cualitativa.
- ✓ Localización. Variable cualitativa.
- ✓ Tamaño del tumor. Variable cualitativa.
- ✓ Estadío. Variable cualitativa.
- ✓ Tipo de disección cervical. Variable cualitativa.
- ✓ Tipo de tratamiento. Tratamiento con radioterapia. Variable cualitativa.

2. Variables histológicas:

- ✓ Diferenciación epidermoide. Variable cualitativa.
- ✓ Número de ganglios en el estudio anatómo-patológico. Variable cuantitativa continua.
- ✓ Tamaño de ganglios en el estudio anatómo-patológico. Variable cuantitativa. Los resultados serán expuestos en milímetros.
- ✓ Metástasis: Sí-No metástasis. Variable cualitativa. Los resultados serán expuestos en porcentajes.
- ✓ Número de metástasis en la anatomía patológica. Variable cuantitativa.

3. Variables seguimiento:

- ✓ Tiempo de seguimiento de los pacientes. Variable cuantitativa (expresada en meses). Si a los pacientes no se les ha realizado una disección cervical consideramos muy importante esta variable, porque será nuestro patrón de referencia o *gold standard* si el paciente sigue libre de enfermedad (según los criterios de inclusión consideramos un seguimiento mínimo de 3 años).
- ✓ Eventos durante la evolución:
 - 1. Metástasis en el cuello no operado.
 - 2. Recaída regional en el cuello operado.
 - 3. Metástasis en el cuello contralateral.
 - 4. Otros: fallecimiento, segundo tumor, etc.

4. Variables ecográficas:

- ✓ Número de ganglios en el estudio ecográfico. Variable cuantitativa.
- ✓ Niveles afectados en el cuello. Variable cualitativa.
- ✓ Nivel del ganglio con dimensión mayor. Variable cualitativa.
- ✓ Existencia o no de conglomerado adenopático y el nivel donde se encuentra (variable cualitativa dicotómica). Consideramos “conglomerado” como el contacto o agrupación de 3 ganglios o más en un determinado nivel cervical.

- ✓ Número de ganglios en los conglomerados. Variable cuantitativa.
- ✓ Número de conglomerados adenopáticos. Variable cuantitativa.
- ✓ Criterios de malignidad analizados. Los criterios diagnósticos de malignidad para la ecografía cervical, que han sido descritos en la valoración cervical de pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral con cuello N0 clínico y que hemos tomado de nuestra revisión bibliográfica^{6,74,82,85,87,100,107-114}, son aquellos que en la literatura revisada han demostrado poseer los niveles más elevados de sensibilidad.

Estos criterios son:

- 1. La vascularización de la adenopatía. Variable cualitativa dicotómica.
- 2. La heterogenicidad de las adenopatías. Variable cualitativa dicotómica.
- 3. Tamaño del diámetro longitudinal o mayor. Variable cuantitativa (tomada en milímetros).
- 4. Tamaño del diámetro transversal o menor de la adenopatía. Variable cuantitativa (milímetros).
- 5. Relación dimensión longitudinal y longitud transversa (L/T). Variable cuantitativa (milímetros).

1. La vascularización de la adenopatía.

La ecogenicidad del hilio demostraría que la vascularización interna de la adenopatía es normal, mientras que una vascularización periaadenopática se asocia a procesos malignos como resultado de los factores de neoangiogénesis liberados por el tumor^{76,82,96} (Figura 11).

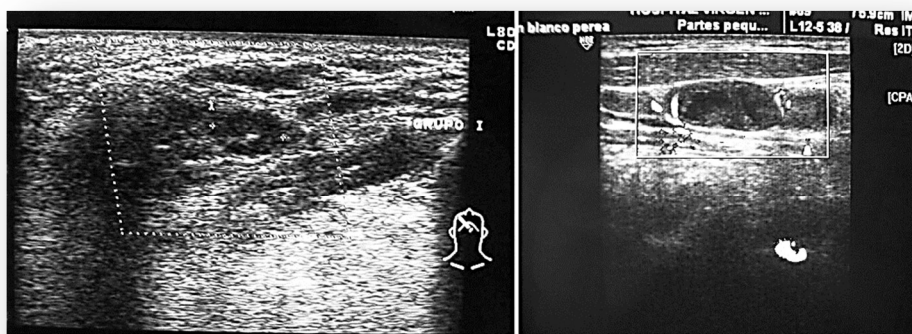


Figura 11. Ecografía. Izquierda: adenopatía presenta una vascularización interna normal, a través del hilo. Derecha: adenopatía con vascularización periférica.

2. La heterogenicidad de las adenopatías.

Este valor implica una “no homogenicidad” de eco en su interior, con lo que se visualiza la adenopatía con zonas hipoecogénicas e hiperecogénicas. Se define la hiperecogenicidad como ondas ecográficas que rebotan contra una estructura, por lo que en la ecografía se vería esta estructura blanca, por ejemplo el hueso. En nuestro caso serían los nidos de queratina producidos por las células cancerígenas los que producirían esta imagen blanca. La hipoecogenicidad implica que la estructura absorbe las ondas ecográficas, por lo tanto se vería de color negro en la ecografía. Un ejemplo es el líquido, que en nuestro caso, esta imagen en el interior de una adenopatía significa necrosis en su interior, situación asociada con adenopatías metastásicas. Estas alteraciones en la estructura de la adenopatía hacen variar la ecogenicidad normal interna de la adenopatía, produciendo diferentes señales de eco intraadenopáticas (hiper e hipoecogénicas), dando un aspecto de moteado, asociándose así la heterogenicidad a imágenes metastásicas^{93,96}, porque la heterogenicidad se relaciona con necrosis⁷⁴. Ya que la heterogenicidad es un criterio con cierta subjetividad y puede estar sujeto al observador, en nuestro estudio realizamos análisis de concordancia (índice de Kappa⁹⁷) para ver la variabilidad de la medición de la heterogenicidad entre dos observadores según quien realice la ecografía (Figura 12).

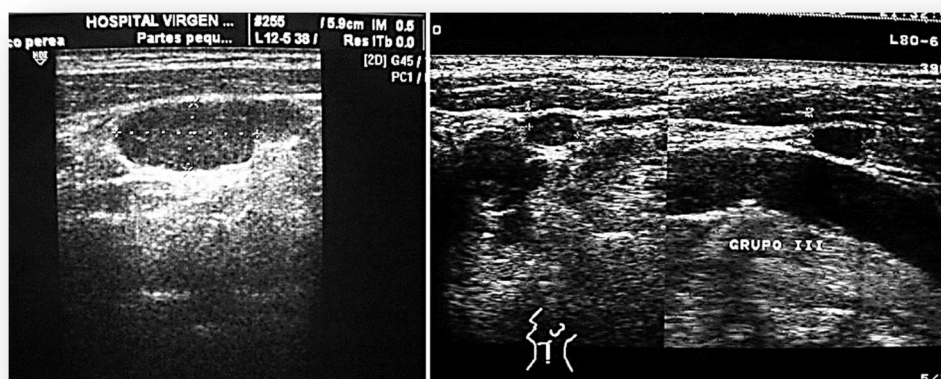


Figura 12. Ecografía. Izquierda: adenopatía deformada y heterogénea con moteado por la hipo e hiperecogenicidad que se emite desde su interior. Derecha: se ven dos adenopatías homogéneas

3. Tamaño del diámetro longitudinal o mayor.

Se define como la dimensión axial de mayor tamaño del ganglio, y se suele medir en su sección longitudinal (L) en milímetros. Cuanto más alargada sea la adenopatía, mayor será su diámetro longitudinal.

4. Tamaño del diámetro transversal o menor de la adenopatía.

Se define como la dimensión de menor tamaño del ganglio y se suele medir en sentido transversal (T) en milímetros. Cuanto más redonda sea la adenopatía, mayor será su diámetro transversal. Este criterio varía en función de los diversos estudios revisados^{6,82,107}, ya que cada autor adopta distintas medidas, sin especificar los motivos. Sin embargo, para considerar una adenopatía maligna en nuestro estudio, consideraremos como diámetro transversal aquel que obtengamos mediante el análisis con curvas ROC de los pacientes estudiados, y tomaremos aquella cifra con la que obtengamos una mejor sensibilidad y especificidad (Figura 13).

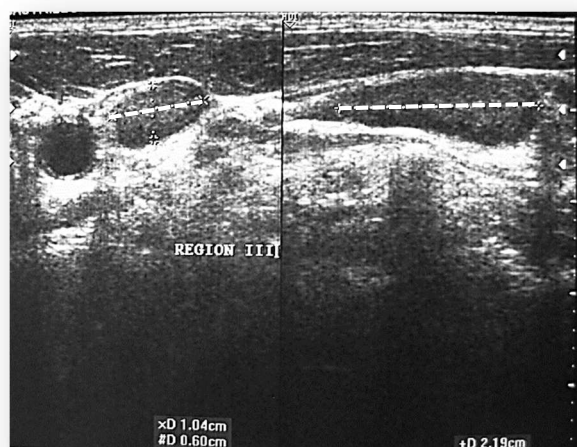


Figura 13. Ecografía. Izquierda: medición del diámetro transversal. Derecha: medición del diámetro longitudinal (líneas punteadas).

5. Relación dimensión longitudinal y longitud transversa (L/T).

Este criterio indica la forma de la adenopatía. Cuánto más redonda sea la adenopatía, más probabilidades de que esté afectada por el tumor, ya que habitualmente los nódulos linfáticos son anatómicamente alargados. Para valorar de forma cuantitativa esta forma esférica, hay que determinar un diámetro mayor (longitud) y un diámetro menor o transverso (anchura) de la adenopatía. Aunque algunos autores aceptan que para considerar como un criterio de malignidad¹⁰⁷, el cociente entre longitud/anchura debe ser menor de 1,3, nosotros analizaremos la eficacia de los diferentes puntos de corte (Figura 14).

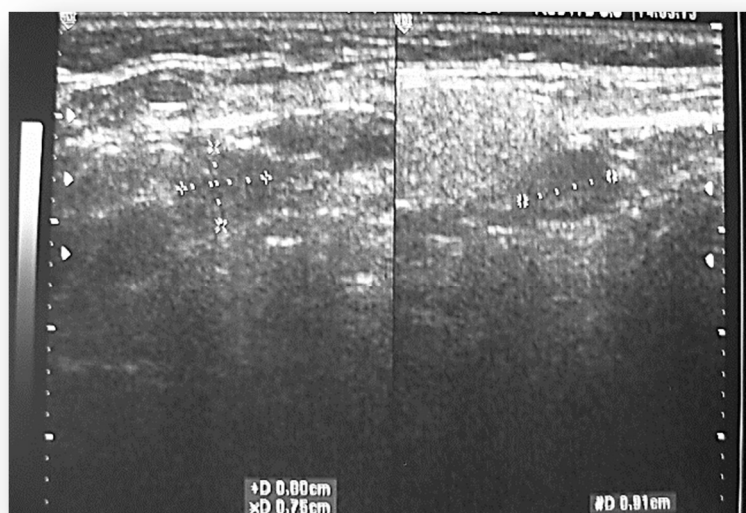


Figura 14. Ecografía: adenopatía donde se mide el diámetro transversal y longitudinal; es redonda.

En nuestro estudio, siguiendo el objetivo específico de obtener la mayor sensibilidad y especificidad, combinaremos los criterios de forma asociativa o disyuntiva:

- 1) Asociativa. Deben cumplirse simultáneamente dos criterios para considerar la adenopatía positiva, con lo que aumentamos la especificidad. Consideraremos positiva si encontramos una adenopatía en cualquiera de los niveles del cuello⁹⁵ si cumple simultáneamente el criterio de diámetro transversal y el de relación de ejes longitudinal/transversal (T y L/T).
- 2) Disyuntiva. Debe cumplirse uno de los criterios para considerar la adenopatía positiva con lo que aumentamos la sensibilidad (T o L/T).

- **VARIABLES DEPENDIENTES ANALIZADAS (DE EFICACIA DIAGNÓSTICA)**

La variable dependiente es la presencia de metástasis a cada lado del cuello. La metodología que seguimos para valorar la eficacia de la ecografía se basa en la aplicación de los criterios publicados por los estudios de metodología de pruebas diagnósticas publicadas por Reid et al, Hernandez-Aguado et al, Haeschke et al y Alvarez-Cáceres et al⁹⁶⁻⁹⁹.

Realizamos una comparación de los datos de la ecografía cervical con los resultados del estudio anatomopatológico de la disección cervical o los hallazgos en el seguimiento clínico, que usamos como patrón oro (*gold standard*) de metástasis cervical subclínica.

1. Sensibilidad (SN).

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla como la que se muestra en la Tabla 4, es fácil estimar a partir de ella la sensibilidad definida como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$VP$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$VP + FN$$

De ahí que la sensibilidad se conozca como fracción de verdaderos positivos.

RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA Y LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UNA ENFERMEDAD.		
Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

Tabla 4. Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.

2. Especificidad (SP).

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Dicho de otro modo, la especificidad se puede definir como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de los datos de la Tabla 4, la especificidad se estimaría como:

$$VN$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$VN + FP$$

De ahí que también se denomine fracción de verdaderos negativos.

Tanto la SN como la SP son las que nos dan la validez interna de una prueba diagnóstica.

3. Valor predictivo positivo (VPP).

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la

proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{FP + VP}$$

4. Valor predictivo negativo (VPN).

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Los valores predictivos nos dan la seguridad de una prueba diagnóstica, ya que la sensibilidad y especificidad permiten valorar la validez, sin embargo, son menos útiles en la práctica clínica. Tanto la SN como la SP proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo), sin embargo a la hora de valorar a un paciente, una pregunta crucial es: ¿Cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo si la prueba es positiva o sano si la prueba es negativa? Esa pregunta nos la responden los valores predictivos.

5. Razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidades positivo (RV+).

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

$$RV + = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

6. Razón de verosimilitud negativa o cociente de probabilidades negativo (RV-).

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

$$RV - = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Las razones de verosimilitud son razones de probabilidad, que valoran cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad.

7. Otras variables.

Otras variables de eficacia diagnóstica obtenidas de la tabla 2x2 son:

- Exactitud diagnóstica: % de aciertos totales. Suma de verdaderos positivos y verdaderos negativos.
- % Metástasis no operadas: 1-Sensibilidad
- % Disección cervicales no necesarias: 1-Especificidad.
- % Disecciones cervicales evitadas totales: proporción que el test considera no tiene metástasis y por tanto no se haría disección cervical.

En la siguiente Figura (Figura 15) de una tabla 2x2 se señalan donde se expresan estas variables. En esta figura se detalla la prueba diagnóstica que vamos a analizar, exponemos las celdas donde se sitúa la sensibilidad (SN), la especificidad (SP), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la exactitud, las metástasis no operadas (error beta), y las disecciones cervicales evitadas (error alfa).

EFICACIA DG

GOLD STANDARD

TyLTSNSP * METASTASIS Cross-tabulation

		METASTASIS		
		SIMETAST	NO METAST	Total
PRUEBA	Count	24	6	30
	CRITERIO + % within TyLTSNSP	80.0%	20.0%	100.0%
	% within METASTASIS	64.9%	10.3%	31.6%
	% of Total	25.3%	6.3%	31.6%
PRUEBA	Count	13	52	65
	CRITERIO - % within TyLTSNSP	20.0%	80.0%	100.0%
	% within METASTASIS	35.1%	89.7%	68.4%
	% of Total	13.7%	54.7%	68.4%
DG	Count	37	58	95
	% within TyLTSNSP	38.9%	61.1%	100.0%
	% within METASTASIS	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	38.9%	61.1%	100.0%
		SN	SP	Acuerdo (suma)

Falsos negativos

VPP
Falsos positivos
VPN

Figura 15. Tabla 2x2. Con flechas se señalan las celdas donde se expresan las siguientes variables: falsos positivos, falsos negativos, sensibilidad (SN), especificidad (SP), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el % de suma de aciertos.

8. Análisis de concordancia (test Kappa).

Valora el grado de acierto o concordancia entre mediciones de observadores, lo utilizamos para analizar el criterio cualitativo de heterogeneidad.

Hicimos una selección aleatoria de casos revisados por dos investigadores, en función de los resultados que se obtengan valoramos la concordancia:

- ✓ <0 pésima
- ✓ 0-0,2 mala
- ✓ 0,21-0,4 deficiente
- ✓ 0,41-0,6 mediana
- ✓ 0,61-0,8 buena
- ✓ 0,81-1 excelente

Los criterios que no cumplan un valor de Kappa >0,6 no serán analizados por su baja concordancia.

9. Diagrama de Fagan.

Se usa para calcular la probabilidad postprueba, es decir la probabilidad real de que tenga o no tenga la enfermedad una vez que aplicamos el test y una vez que conocemos la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud (Figura 16).

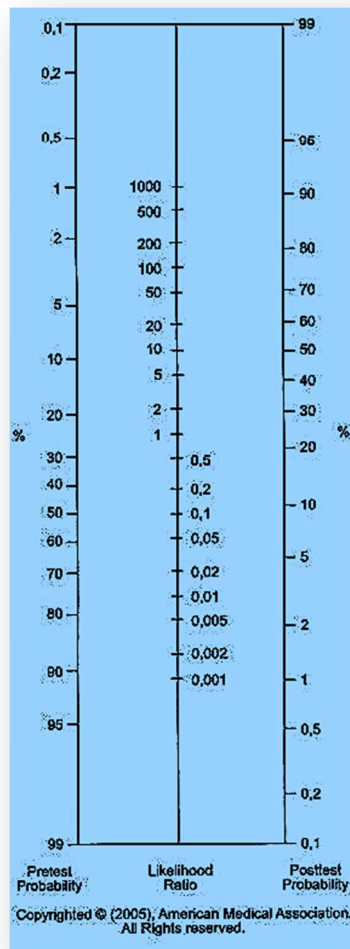


Figura 16. Diagrama de Fagan.

En la columna de la izquierda tenemos la probabilidad preprueba, en la del centro la razón de verosimilitud y en la columna de la derecha la probabilidad postprueba. Para obtenerla trazamos una recta que une la probabilidad preprueba, pasa por la RV y acaba en la probabilidad postprueba, que es lo que verdaderamente mejoramos con la prueba. De esta forma se aplica la razón de verosimilitud positiva o negativa.

10. Curvas ROC.

Expresan como cambian la relación de sensibilidad y 1-Especificidad de la prueba cuando son variables cuantitativas continuas. La superficie debajo de la tabla valora el grado de acierto del test. Todo ello nos permite hallar puntos de corte de sensibilidad y especificidad.

4.4. Análisis estadístico

- **TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño de la muestra lo hemos calculado en función de los objetivos de sensibilidad y especificidad.

El objetivo de sensibilidad en nuestro estudio para conseguir una precisión del 10% en la estimación de una proporción mediante un intervalo asintótico al 95% unilateral y asumiendo que la proporción es del 90%, será necesario incluir 25 unidades experimentales en el estudio (en nuestro caso serían cuellos metastásicos)⁹⁹.

Otra estimación para el cálculo del tamaño muestral en pruebas diagnósticas⁹⁹ se realiza mediante el cálculo del tamaño según la variable de interés que queremos demostrar, su valor y su precisión (en nuestro caso sería una sensibilidad del 90%+/-10%). Posteriormente, según la probabilidad o frecuencia de encontrar la enfermedad en la población (metástasis ocultas en pacientes con cuellos N0 clínico), esta muestra hay que multiplicarla por la proporción que representa dentro del total dicho % en el total. Si la probabilidad es del 30%, la proporción dentro del total es 3,3, por lo que $25 \times 3,3$ son 83 pacientes necesarios (pacientes N0 clínico)⁹⁹. Pero nuestra unidad de análisis es el cuello estudiado, por lo que el cálculo muestral que resulta es de **83 cuellos N0 clínicos**.

El análisis estadístico lo realizaremos con el programa SPSS versión 22.0.

- **ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Las variable cuantitativas se presentarán mediante la media y la desviación estándar, y las variables cualitativas serán expuestas en porcentajes (%).

- **ESTUDIO ANALÍTICO**

Los métodos para comparar variables usados son:

-Prueba Chi-cuadrado de Pearson. Es considerada una prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al azar en el contraste de hipótesis. También se utiliza para probar la independencia de dos variables entre sí, mediante la presentación de los datos en

tablas de contingencia. Cuanto mayor sea el valor de X^2 , menos verosímil es que la hipótesis sea correcta. De la misma forma, cuanto más se aproxima a cero el valor de Chi-cuadrado, más ajustadas están ambas distribuciones.

-Corrección de continuidad de Yates. Se aplica a la prueba Chi-cuadrado cuando al menos el valor de una frecuencia esperada es menor que 5. En general se aplica la corrección de Yates cuando aproximamos una variable discreta a una distribución continua. La corrección consiste en añadir y sustraer 0,5 a la variable en cuestión. Por ejemplo, obtener 3 caras al lanzar una moneda es una medida discreta (nominal) que se ajusta a la distribución binomial. Mientras que si la aproximáramos a la distribución normal, su valor oscilará entre 2,5 y 3,5.

-Test de Fisher. Nos permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del test χ^2 sea adecuada. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. Así, en una tabla 2x2 será necesario que todas las celdas verifiquen esta condición, si bien en la práctica suele permitirse que una de ellas muestre frecuencias esperadas ligeramente por debajo de este valor.

-Hipótesis de igualdad de varianzas. Esta prueba tiene como objetivo determinar si la varianza de dos poblaciones son iguales (se define como varianza, una medida de dispersión de una variable aleatoria). Para ello se tienen las varianzas de dos muestras. Se comprueban si las dos varianzas son iguales con un intervalo del 97% de confianza, definiéndose como hipótesis nula, cuando las varianzas son iguales, e hipótesis alternativa cuando las varianzas son diferentes.

-Test de Levene para la igualdad de varianzas. Se usa para contrastar si K muestras tienen la misma varianza, es decir, la homogeneidad de varianzas. Otros contrastes, como por ejemplo el análisis de la varianza, suponen que las varianzas son iguales para todos los grupos. De ahí la importancia de verificar esa hipótesis con el test de Levene. El test de Levene se resuelve con un ANOVA de los valores absolutos de las desviaciones de los valores muestrales respecto a un estadístico de centralidad (media, mediana o media truncada) para cada grupo. La elección del estadístico de centralidad de los grupos determina la robustez y la potencia del test. Por robustez se entiende la habilidad del test para no detectar erróneamente varianzas distintas, cuando la distribución no es normal y las varianzas son realmente iguales. La potencia

significa la habilidad del test para señalar varianzas distintas, cuando efectivamente lo son.

-T-Student. Es una distribución de probabilidad que surge del problema de estimar la media de una población normalmente distribuida cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Aparece de manera natural al realizar la prueba t de student para la determinación de las diferencias entre dos medias muestrales y para la construcción del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de dos poblaciones cuando se desconoce la desviación típica de una población y ésta debe ser estimada a partir de los datos de una muestra.

-U de Mann-whitney (Mann-whitney-wilcoxon, prueba de suma de rangos wilcoxon o prueba de wilcoxon-Mann-Whitney). Es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Es, de hecho la versión no paramétrica de la habitual prueba t de Student. Mediante esta teoría, se aborda el problema estadístico considerando una hipótesis determinada H_0 y una hipótesis alternativa H_1 y se intenta dirimir cuál de los dos es la hipótesis verdadera, tras aplicar el problema estadístico a un cierto número de experimentos. El nivel de significación tomado en todos los casos será de $P < 0,05$.

-Análisis multivariable de regresión logística. La variable dependiente analizada será la detección de metástasis. Se incluirán todos los criterios que hayan resultados significativos en el análisis univariable, mediante el método “INTRODUCIR”. De esta forma valoramos lo que aporta cada variable al modelo total, sin selección a priori de ninguna. Tras la selección del modelo se retirarán las variables más significativas para valorar cómo funcionan el resto.

Consideraremos las variables que entran en el modelo a aquellas con un nivel de significación $p < 0,05$ y la validez del modelo será valorado mediante la curva ROC.

V

RESULTADOS

Hemos realizado un estudio con carácter observacional prospectivo sobre un grupo de pacientes pertenecientes al Área Sanitaria del Hospital Virgen Macarena (Sevilla), diagnosticados y tratados en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial por un carcinoma epidermoide de cavidad oral con un tamaño tumoral de T1 a T3, a los que realizamos una ecografía cervical previa al tratamiento quirúrgico. El periodo de estudio comprendió desde enero de 2005 hasta mayo de 2012 (8 años y medio), con un seguimiento máximo de 10 años y mínimo de 2 años y medio.

Del registro total de pacientes elegibles (93 pacientes), se estudiaron 90 pacientes consecutivos diagnosticados de carcinoma epidermoide de cavidad oral y que cumplían los criterios de inclusión (Figura 17).

La muestra de pacientes consistió en 65 hombres y 25 mujeres. La edad estuvo comprendida entre 30 y 85 años, con una edad media de 60 años. Se excluyeron del estudio 3 pacientes (números 5 y 69), por haber presentado un segundo tumor primario, y el paciente número 72 por presentar un carcinoma de tiroides después del tratamiento de carcinoma oral.

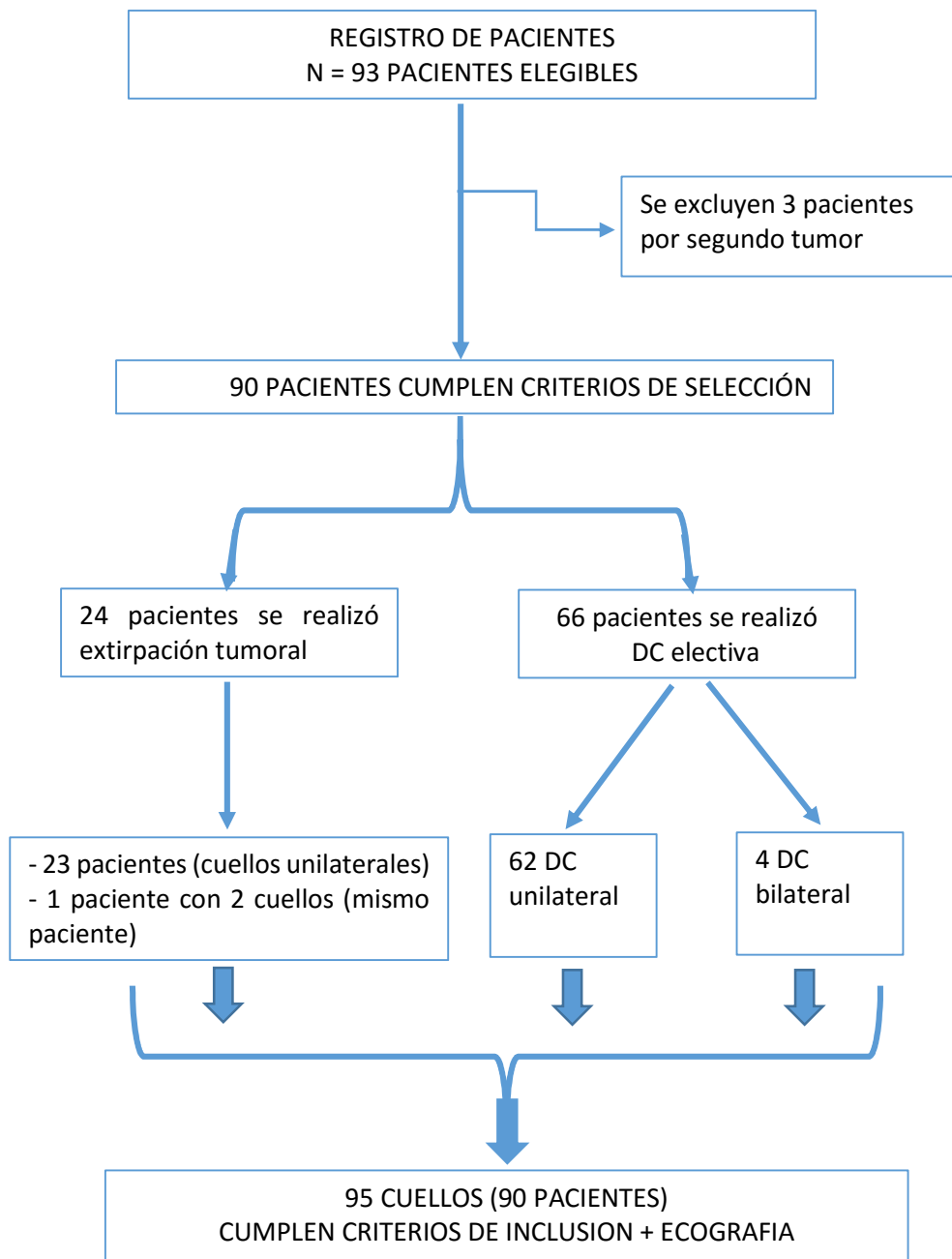


Figura 17. Diagrama de Flujo CONSORT de pacientes del estudio. DC=disección cervical.

Como se puede observar en el diagrama de flujo de la Figura 17, se realizaron un total de 62 disecciones cervicales (DC) unilaterales y 4 DC bilaterales (por encontrarse el tumor en línea media), asociadas a la extirpación de la lesión tumoral. Además, se realizó un seguimiento a 24 pacientes a los cuales se les practicó una extirpación tumoral sin DC.

Con estos pacientes incluidos en el estudio, hemos podido estudiar 95 cuellos unilaterales cuya probabilidad de metástasis subclínica es la misma (entre 30-40%) y que se detallan de la siguiente forma:

- ✓ 62 DC (62 DC unilaterales)
- ✓ 8 DC de 4 pacientes a los que se les realizó DC bilateral, y se valoraron los 2 cuellos operados.
- ✓ 25 cuellos de 24 pacientes en los que sólo se les realizó la extirpación tumoral y seguimiento del cuello homolateral, donde uno de ellos se le hace seguimiento de los dos cuellos por estar en línea media.

Con esta clasificación estudiamos un total de 95 cuellos enfermos en los 90 pacientes.

El análisis de los datos para confeccionar los resultados se ha estructurado según tres puntos:

1. Descriptivo de todo el grupo, respecto a las variables de interés.
2. Comparativo univariable de ambos grupos respecto a las variables clínicas y ecográficas.
3. Comparativo multivariable.

Además, en el apartado de **Anexos** del presente Trabajo, se presentan cuatro Tablas donde se recoge:

- ✓ Características de los pacientes y características tumorales (Tabla I).
- ✓ Descriptivo de los hallazgos ecográficos (Tabla II).
- ✓ Significación estadística de las variables clínicas y ecográficas estudiando la comparación y distribución de cada una de las variables, y su eficacia diagnóstica (Tabla III).
- ✓ Datos del estudio uni/multivariable considerando Sn, Sp, VPP+, VPN-, RV+ y RV- (Tabla IV).

5.1. Estadística descriptiva de la muestra

• SEXO

De los 90 pacientes incluidos en el estudio, la distribución por sexos es de 65 hombres (72,2%) y 25 mujeres (27,8%) (Tabla 5 y Figura 18).

SEXO	N	%
Hombres	65	72,2
Mujeres	25	27,8

Tabla 5. Distribución por sexos de la serie.

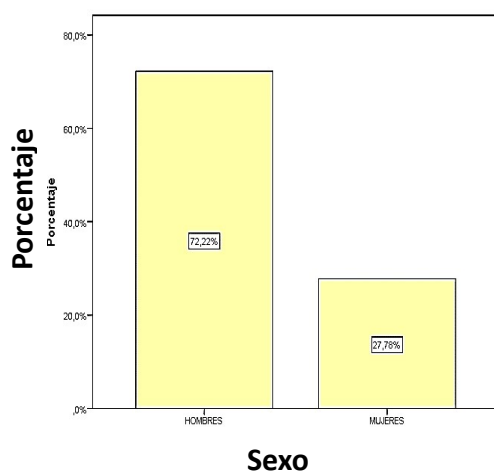


Figura 18. Diagrama de barras donde se muestra la distribución por sexos.

• EDAD

La edad de los pacientes está comprendida entre los 30 y los 85 años, con una edad media de 60,4 años (rango 30-85) (Figura 19 y Tabla 6).

HISTOGRAMA

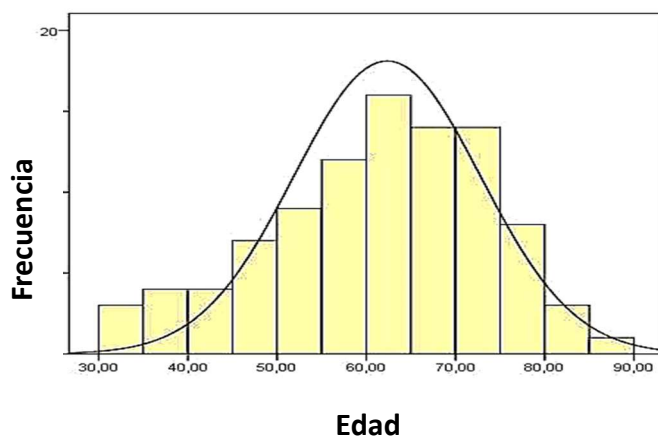


Figura 19. Diagrama de barras donde se muestra la distribución por edades.

	EDAD (AÑOS)
Media	60,40
Error estándar de la media	1,25
Mediana	62,00
Desviación estándar	12,46
Edad mínima	30,00
Edad máxima	85,00
Percentiles	
25	52,00
50	62,00
27	70,00

Tabla 6. Distribución por edades de la serie

• LOCALIZACIÓN

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían tumores primarios de cavidad oral/orofaringe.

El 67,8% de los tumores se localizaron en borde lateral de lengua y suelo de boca anterior. La localización de los distintos tumores es la que se expone en la siguiente tabla (Tabla 7):

LOCALIZACIÓN	N	%
Borde de lengua anterior	45	50,0%
Suelo de boca	16	17,8%
Trigono-orofaringe	13	14,4%
Encía mandibular	7	7,8%
Mucosa yugal	4	4,4%
Labio inferior	3	3,3%
Maxilar-encía superior	1	1,1%

Tabla 7. Distribución por localización de los tumores.

• TAMAÑO TUMORAL

La clasificación del tamaño tumoral preoperatoria se llevó a cabo según la clasificación TNM de los tumores de cabeza y cuello (4° y 5° edición 1992 y 1997, *American Joint Committee On Cancer*).

El 68,9% de los tumores fueron clasificados como T1-T2, como se detalla en la siguiente tabla (tabla 8 y Figura 20):

T PREOPERATORIO	N	%
T1	27	30,0
T2	35	38,9
T3	28	31,1

Tabla 8. Distribución del TNM preoperatorio

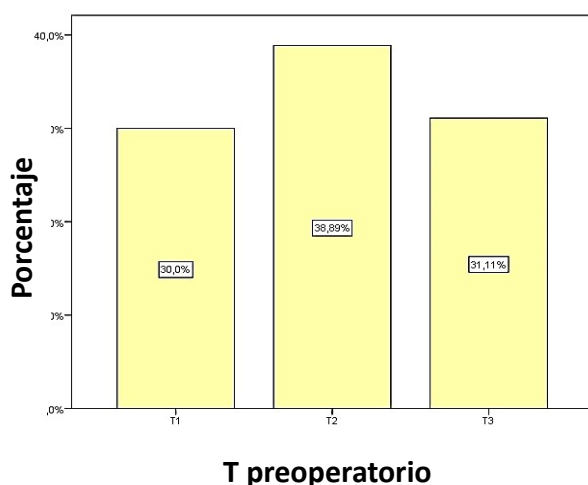


Figura 20. Diagrama de barras de la distribución del TNM

• GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los tumores fueron informados como bien diferenciados (62,2%) (Tabla 9 y Figura 21):

Cáncer Epidermoide	N	%
Bien diferenciado	56	62,2
Moderado diferenciado	25	27,8
Pobre diferenciado	9	10,0

Tabla 9. Grado de diferenciación tumoral.

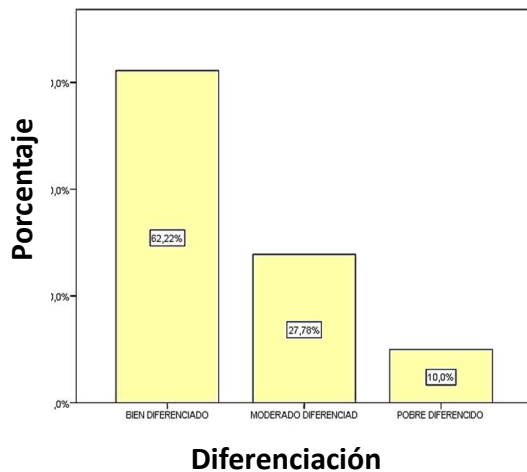


Figura 21. Diagrama de barras con la distribución de la diferenciación tumoral.

• TIPOS DE TRATAMIENTO

En el 26,7% (24 pacientes) el tipo de tratamiento que se hizo fue extirpación tumoral (tumorectomía) y seguimiento clínico estrecho; y en el 73,3% (66 pacientes) se llevó a cabo la extirpación tumoral (tumorectomía) asociada a disección cervical electiva (Figura 22).

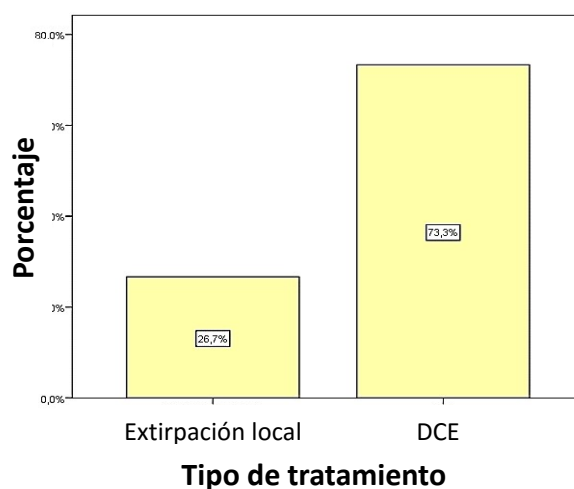


Figura 22. Diagrama de barras del tipo de tratamiento.

• MODALIDAD DE VACIAMIENTO CERVICAL

Los tipos de disección cervical en los 90 pacientes se exponen en la siguiente Tabla (Tabla 10). La mayor parte de las disecciones cervicales que se han realizado son funcionales con preservación del nervio espinal, el músculo ECM y la vena yugular interna. Los 24 pacientes a los que no se les realiza la disección cervical son pacientes oncológicos a los que se les ha realizado sólo extirpación tumoral y seguimiento, como se expone en la Tabla 10 y Figura 23.

TIPO DE DISECCIÓN	N	%
Ninguna	24	26,7
DCSOH + DCSOH	2	2,2
DCSOH	10	11,1
DCF + DCSOH	2	2,2
DCF	52	57,8

Tabla 10. Tipos de DC realizadas en la serie de pacientes.

DCF: Disección cervical funcional

DCSOH: Disección cervical supra-omo-hioidea

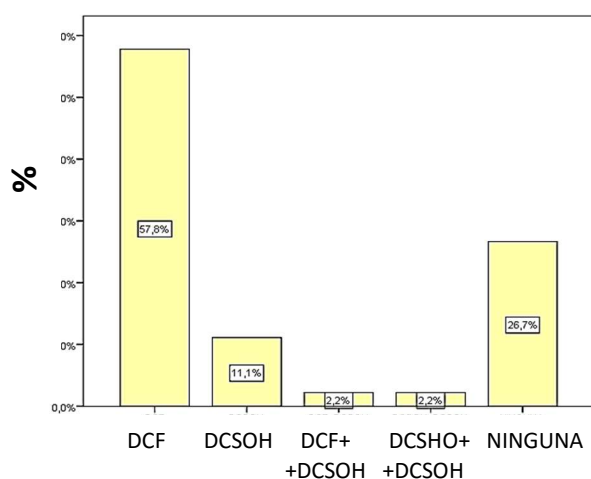


Figura 23. Diagrama de barras con los tipos de disección realizadas.

DCF: Disección cervical funcional

DCSOH: Disección cervical supra-omo-hioidea

Tipo de Disección

En 5 pacientes se valoró la doble DC:

- ✓ En 1 paciente, el tratamiento inicial fue la extirpación de tumor en la línea media (con seguimiento de los 2 cuellos)
- ✓ En 4 pacientes realizamos una doble disección cervical.

• SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

El seguimiento postoperatorio del grupo total de 90 pacientes fue de 41,62 meses de media (rango 1 a 85 meses). En la Tabla 11 se puede observar los datos de seguimiento de los pacientes.

MESES DE SEGUIMIENTO	
Media	41,62
Mediana	41,50
Desviación típica	23,08
Varianza	532,97
Mínima	24,00
Máxima	85,00
Percentiles	
25	24,00
50	41,50
75	58,00

Tabla 11. Distribución de los meses de seguimiento posoperatorio.

El 75% del total de pacientes tuvieron más de 24 meses de seguimiento (Figura 24). Los pacientes con menos seguimiento corresponden a aquellos pacientes que confirman la metástasis en el estudio histológico posoperatorio o aquellos que desarrollaron precozmente una metástasis cervical en los primeros meses de seguimiento. Todos estos pacientes fallecieron también precozmente por su enfermedad.

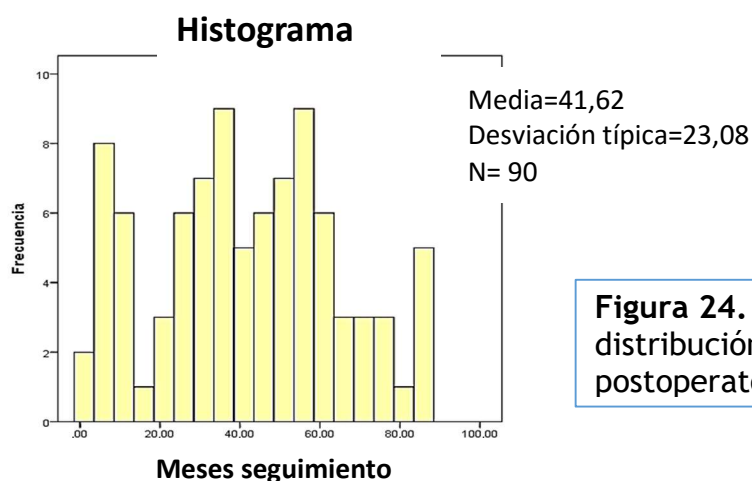


Figura 24. Histograma con la distribución del seguimiento postoperatorio.

• SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES VIVOS

El tiempo mínimo de seguimiento que hemos hecho a los pacientes vivos sin metástasis (37 pacientes) han sido de 57,5 meses (rango 36-84), lo que nos asegura un número significativo de verdaderos negativos y da validez al patrón oro (*gold standar*) de nuestro estudio (Tabla 12 y Figura 25).

MESES DE SEGUIMIENTO	
Media	57,51
Error estándar de la media	2,46
Mediana	55,00
Desviación estándar	14,99
Mínimo	36,00
Máximo	84,00
Percentiles	
25	45,50
50	55,00
27	72,00

Tabla 12. Distribución de los meses de seguimiento en los pacientes vivos sin metástasis.

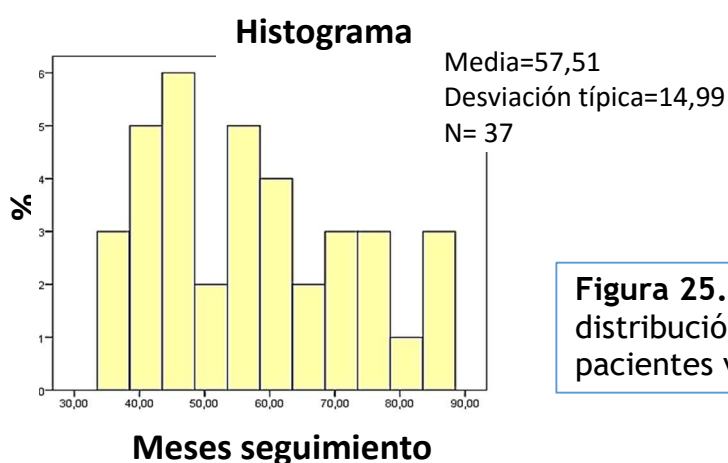


Figura 25. Histograma con la distribución del seguimiento de los pacientes vivos sin metástasis.

El seguimiento de los casos en los que se hace una extirpación local y no desarrollan metástasis (19 casos verdaderos negativos) es de 30 meses como mínimo (media 50,1, rango 30-84) (Tabla 13 y Figura 26).

MESES DE SEGUIMIENTO	
Media	50,15
Error estándar de la media	3,47
Mediana	48,00
Moda	30,00
Desviación estándar	15,13
Varianza	228,91
Mínimo	30,00
Máximo	84,00
Percentiles	
25	40,00
50	48,00
27	58,00

Tabla 13. Distribución del seguimiento en pacientes que se les practica tumorectomía y no hacen metástasis.

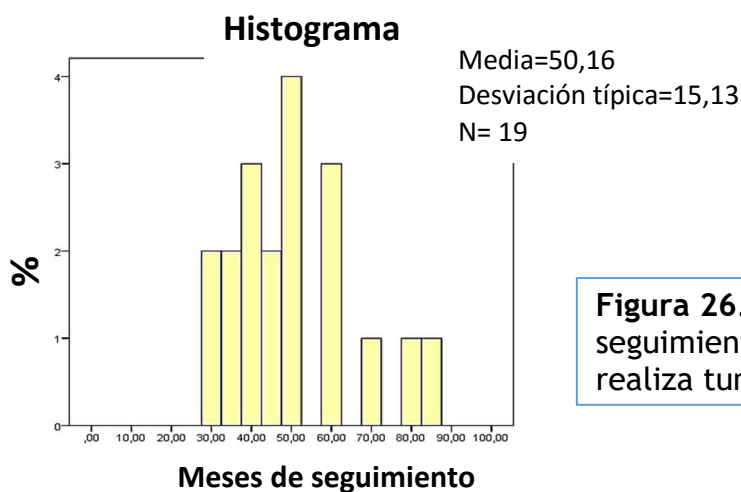


Figura 26. Histograma del seguimiento de pacientes que se realiza tumorectomía y no hacen

• METÁSTASIS CERVICALES

El amplio seguimiento en los pacientes tratados en nuestra serie nos permite, en primer lugar, detectar metástasis en cuellos no operados, y en segundo lugar, detectar metástasis en los cuellos operados inicialmente y considerados N0p (a los que se había realizado una disección cervical).

De los 90 pacientes y 95 cuellos estudiados (85 cuellos unilaterales y 10 cuellos bilaterales), la linfadenectomía que se realiza a los cuellos es la siguiente:

- ✓ Ninguna disección cervical: 25
- ✓ Disección cervical funcional: 54
- ✓ Disección cervical supra-omohioidea: 16

De los 95 cuellos estudiados, en 58 de ellos (61,1%) no detectamos metástasis cervicales. El número y porcentaje de pacientes que sí desarrollaron metástasis fue de 37 (38,9%) (Figura 27).

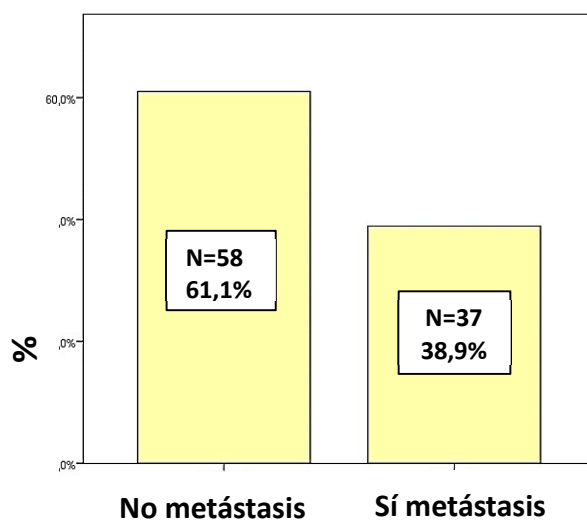


Figura 27. Diagrama de barras con la detección de metástasis.

En resumen, las metástasis en los 37 pacientes se detectaron en los siguientes casos:

- ✓ En la DC electiva: 30 casos, que constituyen el patrón oro histológico (disección cervical electiva).
- ✓ En el seguimiento postoperatorio: 7 casos (patrón oro de seguimiento):
 - 6 casos con metástasis tras extirpaciones locales sin DC y seguimiento
 - 1 caso con metástasis a los 10 meses en un cuello operado inicialmente (DC bilateral).

5.2. Estadística descriptiva de los datos ecográficos

• PRINCIPALES HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

En la Tabla 14 exponemos la media, desviación estándar (DE), los mínimos y máximos de las siguientes variables cuantitativas encontradas tras realizar la ecografía preoperatoria: número de ganglios, número de conglomerados (>2 ganglios en contacto), diámetro longitudinal máxima y transversal máxima del ganglio.

VARIABLES CUANTITATIVAS	N	MEDIA	DE	MÍNIMO	MÁXIMO
Nº ganglios en ecografía	95	3,33	2,13	0	9
Nº conglomerados >2 ganglios	95	0,16	0,47	0	2,00
Diámetro longitudinal máximo	87	14,74	6,34	5,00	38,00
Diámetro transversal máximo	87	8,70	4,07	2,80	26,00

Tabla 14. Distribución de la media, DE, mínimo y máximo de las variables descritas.

• NÚMERO DE GANGLIOS EN LA ECOGRAFÍA

En el 8,4% no se detectaron ganglios en la ecografía, y en el 22,6% solo 1-2 ganglio. En la Tabla 15 exponemos el número de ganglios encontrados:

GANGLIOS EN ECOGRAFÍA	N	%
0	8	8,4
1	13	13,7
2	18	18,9
3	14	14,7
4	14	14,7
5	9	9,5
6	11	11,6
7	7	7,4
8	0	0
9	1	1,1

Tabla 15. Distribución del número de ganglios encontrados.

- **NÚMERO DE CONGLOMERADOS EN LA ECOGRAFÍA**

En la Tabla 16 detallamos el número de conglomerados encontrados en cada cuello, considerando como conglomerados cuando se agrupan al menos 3 ganglios. En el 71,6% no se detectan conglomerados.

CONGLOMERADOS EN ECOGRAFÍA	N	%
0	68	71,6
1	18	18,9
2	9	9,5

Tabla 16. Distribución de los conglomerados.

- **NIVELES GANGLIONARES EN LA ECOGRAFÍA**

En la siguiente Tabla (Tabla 17) mostramos en cuáles niveles hemos encontrado los ganglios de mayor diámetro. En el 70,5% el ganglio mayor se localiza en nivel I o II.

NIVEL DEL GANGLIO MAYOR	N	%
I	34	35,8
II	33	34,7
III	17	17,9
IV	3	3,2
NINGUNO	8	8,4

Tabla 17. Distribución de los ganglios de mayor diámetro por niveles.

En el 68,4% de los casos se presentaron ganglios en múltiples niveles y afectando a niveles I, II o III fundamentalmente. En las Tablas 18 y 19 mostramos los niveles en los que hemos encontrado ganglios en cada cuello:

NIVELES GANGLIONARES MÚLTIPLES	N	%
Ganglio multinivel	65	68,4
Ganglio 1 nivel	22	23,2
Ningún ganglio	8	8,4

Tabla 18. Distribución de ganglios en uno o múltiples niveles.

NIVELES GANGLIONARES	N	%
II y III	19	20,0
I, II y III	16	16,8
I y III	14	14,7
I	9	9,5
I y II	8	8,4
NINGUNO	8	8,4
III	6	6,3
II, III y IV	5	5,3
II	5	5,3
III y IV	3	3,2
IV	2	2,1

Tabla 19. Distribución de los ganglios en los distintos niveles del cuello.

• ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN EN LA ECOGRAFÍA

En el 93,7% de los casos no se encontraron vasos corticales en la ecografía (Tabla 20 y Figura 28).

VASOS CORTICALES EN ECOGRAFÍA	N	%
NO	89	93,7
SÍ	6	6,3

Tabla 20. Distribución de la existencia de vasos corticales.

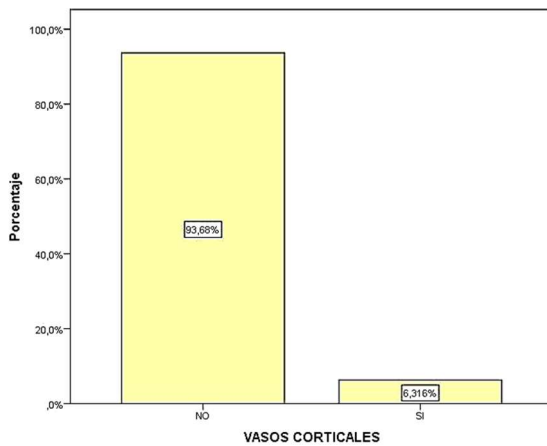


Figura 28. Histograma de la existencia de vasos corticales.

- **ESTUDIO DE LA HETEROGENEIDAD EN LA ECOGRAFÍA**

En 6 pacientes hubo dudas en cuanto a su clasificación respecto a esta variable por lo que no se valoraron. En el 27% de los casos, se encontró heterogeneidad en la ecografía (Tabla 21 y Figura 29).

HETEROGENEIDAD EN ECOGRAFÍA	N	%
HOMOGENEIDAD	65	73,0
HETEROGENEIDAD	24	27,0

Tabla 21. Distribución de la heterogenicidad.

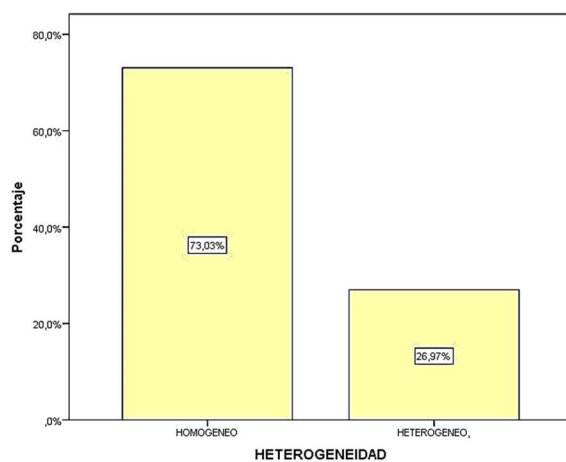


Figura 29. Histograma de la distribución de la heterogenicidad.

5.3. Estudio analítico univariable y su asociación con cuellos metastásicos y no metastásicos.

5.3.1. Variables clínicas.

- **EDAD Y SEXO**

Ni la edad ni el sexo mostraron asociación significativa según la presencia o no de metástasis cervical (Tablas 22 y 23). Los valores de p para sexo y metástasis y edad y metástasis, han sido $p=0,54$ y $p=0,71$, respectivamente.

METÁSTASIS	EDAD MEDIA	N	DE	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA
NO METÁSTASIS	60,39	58	13,03	1,71
SÍ METÁSTASIS	61,36	37	11,49	1,89
TOTAL	60,77	95	12,40	1,27

Tabla 22. Distribución de las metástasis por edades.

METÁSTASIS	NO	SI	TOTAL
<u>HOMBRES</u>			
n	44	26	70
% dentro del sexo	62,9	37,1	100
% dentro de metástasis	75,9	70,3	73,7
% del total	46,3	27,4	73,7
<u>MUJERES</u>			
n	14	11	25
% dentro del sexo	56,0	44,0	100
% dentro de metástasis	24,1	29,7	26,3
% del total	14,7	11,6	26,3
<u>TOTAL</u>			
n	58	37	95
% dentro del sexo	61,1	38,9	100
% dentro de metástasis	100	100	100
% del total	61,1	38,9	100

Tabla 23. Distribución de las metástasis por sexos.

• TAMAÑO TUMORAL PREOPERATORIO

Considerar un cuello metastásico por un tamaño tumoral preoperatorio elevado, tiene una sensibilidad del 37,8% y una especificidad del 67,2% (Tabla 24).

METÁSTASIS	NO	SI	TOTAL
<u>T3-T4 PREOPERATORIO</u>			
n	14	19	33
% dentro del T preoperatorio	42,4	57,6	100
% dentro de metástasis	37,8	32,8	34,7
% del total	14,7	20,0	34,7
<u>T1-T2 PREOPERATORIO</u>			
n	23	39	62
% dentro del T preoperatorio	37,1	62,9	100
% dentro de metástasis	62,2	67,2	65,3
% del total	24,2	41,1	65,3
<u>TOTAL</u>			
n	37	58	95
% dentro del T preoperatorio	38,9	61,1	100
% dentro de metástasis	100	100	100
% del total	38,9	61,1	100

Tabla 24. Tabla donde se ve la SN y SP de considerar un cuello metastásico por el tamaño tumoral.

Después de pasar el test de Chi-cuadrado vemos que no es estadísticamente significativo, con una $P=0,612$ (Tabla 25).

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,257 (a)	1	0,612	0,662	0,386
Corrección por continuidad (b)	0,082	1	0,775		
Razón de verosimilitudes	0,256		0,613		
Estadístico exacto de Fisher		1			
Asociación lineal por lineal	0,254		0,614		
N de casos válidos	95	1			

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,85.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 25. Tabla donde se observa el valor de P tras pasar el X^2 .

• GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El grado de diferenciación tumoral es estadísticamente significativo ($P=0,004$), siendo los carcinomas pobremente y moderadamente diferenciado los que han dado más metástasis cervicales (Tablas 26 y 27).

GRADO DE DIFERENCIACIÓN		SI METÁSTASIS	NO METÁSTASIS	TOTAL
<u>BIEN DIFERENCIADO</u>	n	16	43	59
	% DE BIEN DIFERENCIADO	27,1%	73,9%	100%
	% DE METÁSTASIS	43,2%	74,1%	62,1%
	% DEL TOTAL	16,8%	45,3%	62,1%
<u>MODERADAMENTE DIFERENCIADO</u>	n	17	9	26
	% DE MOD.DIFERENCIADO	65,4%	34,6%	100%
	% DE METASTASIS	45,9%	15,5%	27,4%
	% DEL TOTAL	17,9%	9,5%	27,4%
<u>POBREMENTE DIFERENCIADO</u>	n	4	6	10
	% DE POB.DIFERENCIADO	40,0%	60,0%	100,0%
	% DE METASTASIS	10,8%	10,3%	10,5%
	% DEL TOTAL	4,2%	6,3%	10,5%
<u>TOTAL</u>	n	37	58	95
	% DE BIEN,MOD. Y POB. DIFERENCIADO	38,9%	61,1%	100,0%
	%DE METASTASIS	100,0%	100,0%	100,0%
	% DEL TOTAL	38,9%	61,1%	100,0%

Tabla 26. Tabla donde se ve la SN y SP de valorar el grado de diferenciación tumoral.

<u>PRUEBA DE CHI-CUADRADO</u>	Valor	Grado de libertad	Significac. asintótica (bilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	11,119^a	2	0,004
Razón de probabilidad	11,052	2	0,004
N casos válidos	95		

(a). 1 casilla (16,7%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,89.

Tabla 27. Tabla donde se observa que P es estadísticamente significativa.

Cuando agrupamos los carcinomas pobremente diferenciados y los moderadamente diferenciados, y los comparamos con los carcinomas bien diferenciados obtenemos la tabla 2x2 (Tabla 28 y 29). Los pobre y moderadamente diferenciados tienen una sensibilidad para predecir metástasis del 56,8% con una especificidad del 74,1%, con un valor predictivo positivo del 58,3% y un valor

predictivo negativo del 72,9%, con una razón de verosimilitud positiva de 2,19 y razón de verosimilitud negativa de 0,58. Dicha distribución es estadísticamente significativa con una $P=0,002$.

			METASTASIS		Total
			SI METAST.	NO METAST.	
MODERADO-POBRE DIFERENCIADO	n		21	15	36
	% en MODERADO-POBRE DIFERENCIADO		58,3	41,7	100,0
	% con METASTASIS		56,8	25,9	37,9
	% del Total		22,1	15,8	37,9%
BIEN DIFERENCIADO	n		16	43	59
	% en BIEN DIFERENCIADO		27,1	72,9	100,0
	% con METASTASIS		43,2	74,1	62,1
	% del Total		16,8	45,3	62,1
Total	n		37	58	95
	% del Total		38,9	61,1	100,0

Tabla 28. En esta tabla se ven la SN,SP,VPP y VPN si comparamos cánceres moderado-pobrememente diferenciado con diferenciados.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	9,161^a	1	0,002	0,004	0,003
Corrección continua ^b	7,896	1	0,005		
Razón de probabilidad	9,152	1	0,002		
Test exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	9,065	1	0,003		
N de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,02.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 29. En esta tabla se detecta que la P es estadísticamente significativa.

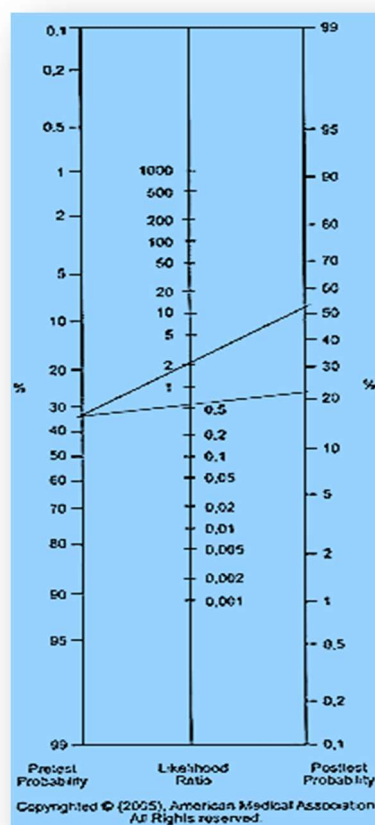
La estimación de riesgo de tener metástasis con un carcinoma moderado-pobrememente diferenciado se multiplica por 3,76 respecto a tener un carcinoma bien diferenciado (Tabla 30).

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para (MODERADO-POBRE DIFERENCIADO/ BIEN DIFERENCIADO)	3,763	1,566	9,040
Para cohorte METASTASIS = SI METASTASIS	2,151	1,303	3,551
Para cohorte METASTASIS = NO METASTASIS	0,572	0,377	0,867
Número de casos válidos	95		

Tabla 30. En la tabla se ve el riesgo de tener metástasis con un carcinoma pobre o moderadamente diferenciado

Si aplicamos estos valores al diagrama de Fagan (Figura 30) con el que vamos a pasar de la probabilidad pretest a la posttest, obtenemos como resultado que la probabilidad posttest de metástasis en los carcinomas moderado-poco diferenciados se sitúa en el 53% y en los carcinomas bien diferenciados se reduce solo al 22%, que es una reducción pequeña.

Figura 30. Diagrama de Fagan.



5.3.2. Variables ecográficas.

- **NÚMERO DE GANGLIOS EN LA ECOGRAFÍA**

En los siguientes gráficos representamos la diferencia que existe entre el número de ganglios encontrados en la ecografía entre los pacientes con cuellos metastásicos y no metastásicos. La media del número de ganglios en los cuellos no metastásicos es de 2,64 ganglios, y la media en los metastásicos es de 4,41 ganglios, lo que resulta una probabilidad de $p=0,000$ al aplicar la T de Student (Figuras 31,32 y 33).

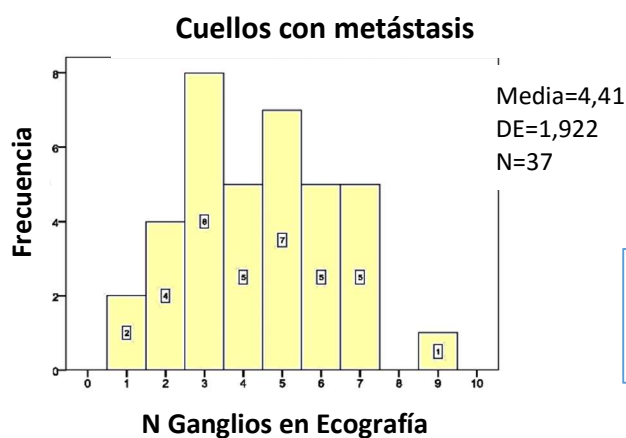


Figura 31. Histograma de la distribución del número de ganglios en cuellos con metástasis

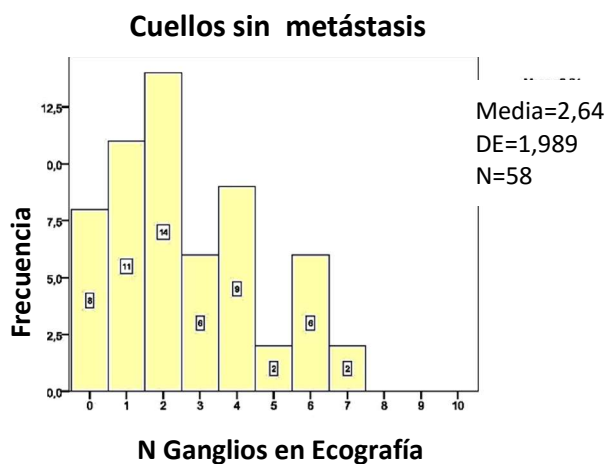
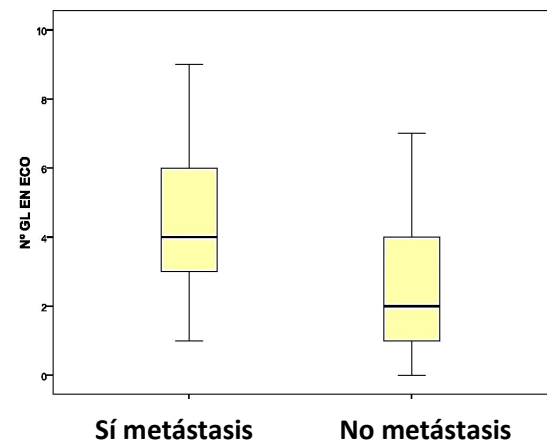


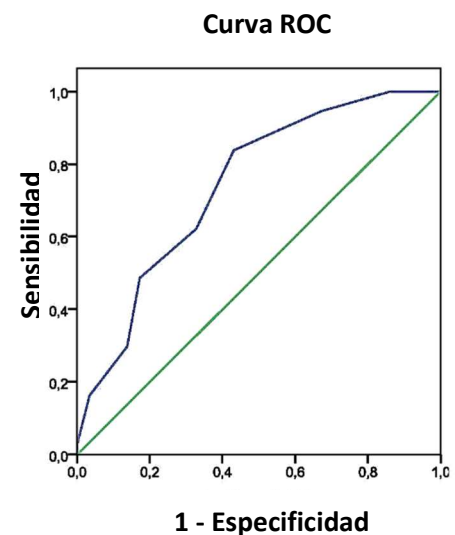
Figura 32. Histograma de la distribución del número de ganglios en cuellos sin metástasis

Figura 33. Comparación entre el número de ganglios en cuellos con metástasis y sin metástasis.



Al realizar la curva ROC Vemos que nuestra prueba es útil porque está por encima de la línea verde (Figura 34). El área bajo nuestra curva es de 74%, y es estadísticamente significativa ($P=0,000$), por tanto se acepta el rechazo la hipótesis nula (Tabla 31).

Figura 34. Curvas ROC del número de ganglios en la ecografía.



Área	Error estándar	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,740	0,050	0,000	0,641	0,839

Tabla 31. Número de ganglios en la ecografía.

En la tabla siguiente (Tabla 32) se puede observar la evolución de la sensibilidad y la especificidad según el número de ganglios, y vemos que cuanto mayor sea el número de ganglios que tomemos para considerar a un cuello oncológico más

sube la especificidad y más baja la sensibilidad. Puesto que el objetivo de nuestro estudio era obtener una sensibilidad mayor 90% y una especificidad del 50%, el punto de corte adecuado para obtener dichas cifras es de al menos 2 ganglios en la ecografía.

Positivo si es igual o superior	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,00	1,000	1,000
0,50	1,000	0,862
1,50	0,946	0,672
2,50	0,838	0,431
3,50	0,622	0,328
4,50	0,486	0,172
5,50	0,297	0,138
6,50	0,162	0,034
8,00	0,027	0,000
10,00	0,000	0,000

Tabla 32. Número de ganglios en la ecografía.

Con el este punto de corte, en la Tabla 33 obtenemos una sensibilidad de 94,6%, una especificidad de 32,8%, un valor predictivo positivo de 47,3% y un valor predictivo negativo de 90,5%, una razón de verosimilitud positiva de 1,4 y una razón de verosimilitud negativa de 0,1.

		METASTASIS		Total
		SI METAST	NO METAST	
Nº GANGLIOS EN ECOGRAFÍA	MAS DE 1 GANGLIO N	35	39	74
	% en ganglios en ecografía	47,3	52,7	100,0
	% dentro de metástasis	94,6	67,2	77,9
	% del total	36,8	41,1	77,9
	0 ó 1 GANGLIO N	2	19	21
	% en ganglios en ecografía	9,5	90,5	100,0
	% dentro de metástasis	5,4	32,8	22,1
	% del total	2,1	20,0	22,1
Total	N	37	58	95
	% en ganglios en ecografía	38,9	61,1	100,0
	% dentro de metástasis	100,0	100,0	100,0
	% del total	38,9	61,1	100,0

Tabla 33. Número de ganglios en la ecografía.

La distribución es significativa $P=0,002$ como se ve en la tabla 34.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado de libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	9,816 ^a	1	0,002		
Corrección continua (b)	8,291	1	0,004		
Razón de probabilidad	11,439	1	0,001		
Test exacto de Fisher				0,002	0,001
Asociación lineal-por-lineal	9,712	1	0,002		
N de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,18.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 34. Significación estadística del número de ganglios

En la siguiente tabla se observa la estimación de riesgo de metástasis si detecta más de un ganglio en la ecografía. En la Tabla 35 se comprueba como el riesgo de tener metástasis se multiplica por 8 en los pacientes que tienen más de 1 ganglio en la ecografía, con un intervalo de confianza entre 1,852 y 39,248.

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para Número GANGLIOS EN ECO (MÁS DE 1 GANGLIO / 0 O-1 GANGLIO)	8,526	1,852	39,248
para cohorte METASTASIS =SIMETAST	4,966	1,300	18,967
para cohorte METASTASIS =NOMETAST	0,583	0,451	0,753
Número de casos válidos	95		

Tabla 35. Riesgo relativo de hallar más de un ganglio

Si vemos estos resultados plasmados en un diagrama de Fagan centrándonos en los cuellos con solo 0-1 ganglio en la ecografía, la probabilidad pretest de tener metástasis ocultas en nuestro estudio se reduce de 38,9% a una probabilidad posttest del 4% (Figura 35).

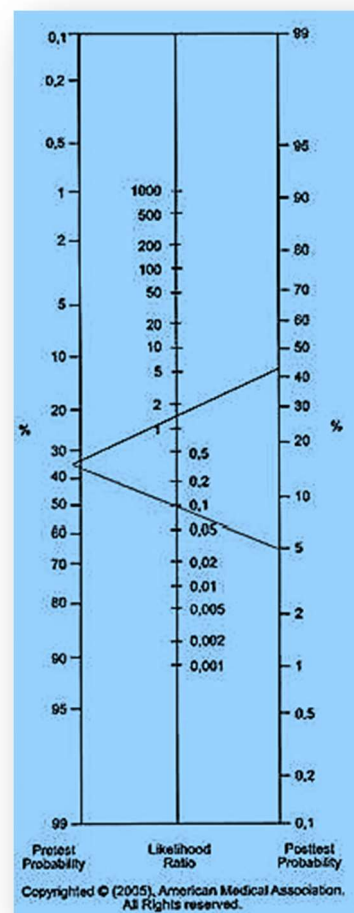


Figura 35. Diagrama de Fagan

- **EXISTENCIA DE CONGLOMERADOS (MÁS DE 2 GANGLIOS EN CONTACTO)**

La existencia de conglomerados en la ecografía tiene una sensibilidad de un 24,3% y una especificidad del 94,8%, una razón de verosimilitud positiva del 4,67 y una razón de verosimilitud negativa del 0,7, lo que significa es que si existen conglomerados probablemente ese cuello será metastásicos, pero se nos escaparían muchos cuellos metastásicos (Tabla 36).

La estimación de riesgo muestra que si existen conglomerados la probabilidad de que ese cuello sea metastásico se multiplica por 5,8, con intervalo de confianza entre 1,4 y 23,5 (Tabla 37).

Dicha distribución es estadísticamente significativa, con una $P=0,006$.

METASTASIS CON CONGLOMERAD DE GANGLIOS			metástasis		Total
			SI metástasis	NO metástasis	
CONGLOMERADO	SI CONGLOMERADO	N	9	3	12
		% en CONGLOMERADO	75,0	25,0	100,0
		% dentro de metástasis	24,3	5,2	12,61
		% del total	9,5	3,2	2,6
	NO CONGLOMERADO	N	28	55	83
		% en CONGLOMERADO	33,7	66,3	100,0
		% de metástasis	75,7	94,8	87,4
		% del total	29,5	57,9	87,4
Total	N		37	58	95
	% en CONGLOMERADO		38,9	61,1	100,0
	% dentro de metástasis		100,0	100,0	100,0
	% del total		38,9	61,1	100,0

Tabla 36. Existencia de conglomerados.

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para CONGLOMERADO SI CONGLOMERADO NO)	5,893	1,477	23,508
Para cohorte METASTASIS= SI METÁSTASIS	2,223	1,425	3,468
For cohort METASTASIS= NO METASTASIS	0,377	0,140	1,017
Número de casos válidos	95		

Tabla 37. Riesgo relativo de la existencia de conglomerados.

Estos datos cuando son representados en un diagrama de Fagan y se aplica la RV al diagrama de Fagan, obtenemos que cuando hay un conglomerado la probabilidad pretest pasa al 65%, pero cuando no hay la probabilidad posttest es del 29%, lo que es muy elevada (Figura 36).

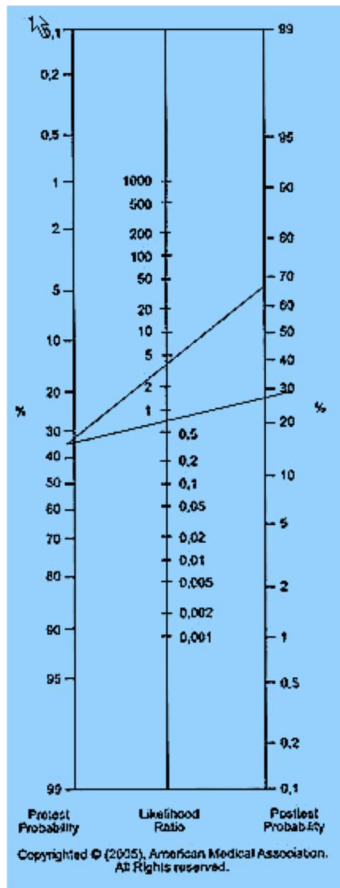


Figura 36. Diagrama de Fagan.

Cuando valoramos el número de conglomerados observamos que existe una diferencia significativa entre los cuellos con metástasis ($M:0,3$) y los que no tienen metástasis ($M:0,09$). Al correlacionar el número de conglomerados y metástasis fue $P=0,008$ aunque en curva ROC no se muestra significativo. En las siguientes figuras se representan los estadísticos de los datos anteriormente descritos (Figuras 37, 38 y 39).

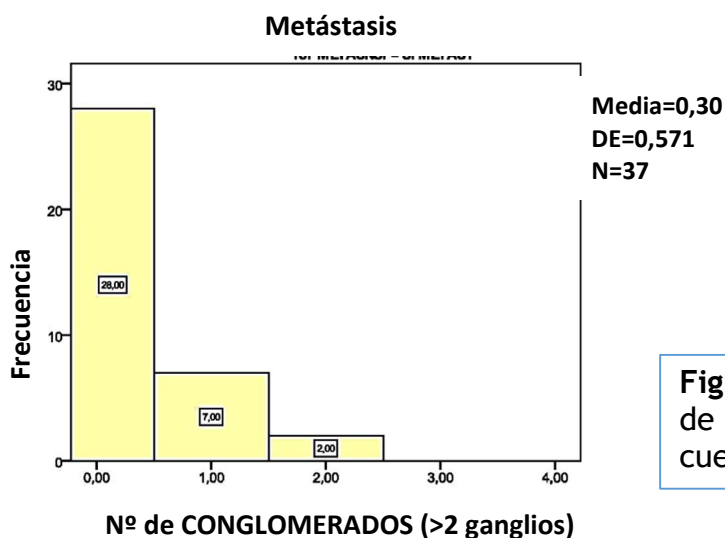


Figura 37. Histograma con distribución de número de conglomerados en cuellos metastásicos

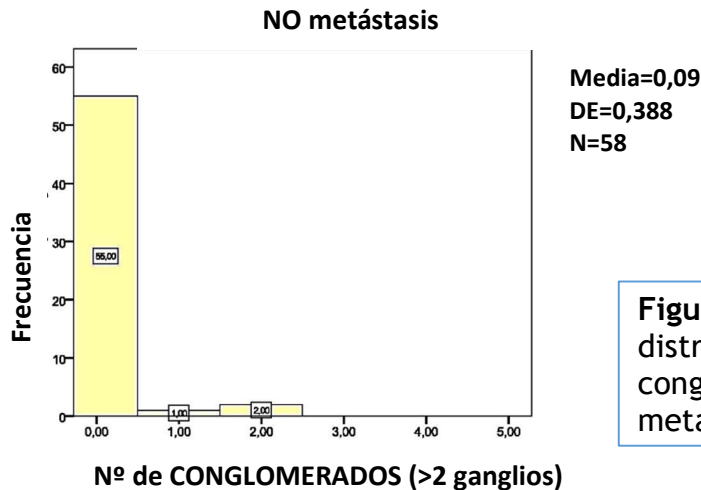


Figura 38. Histograma con distribución de número de conglomerados en cuellos no metastásicos

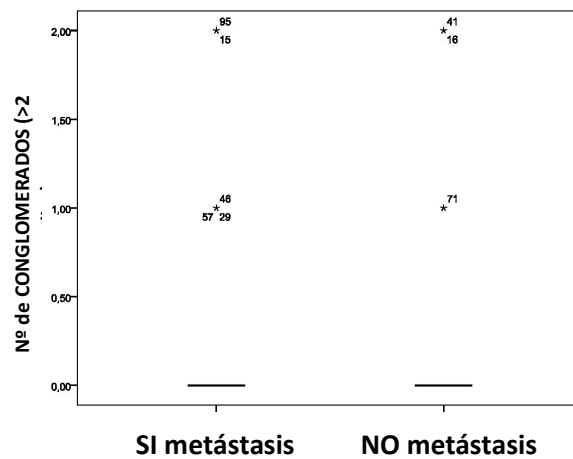


Figura 39. Diferencia del número de conglomerados entre cuellos metastásicos y no metastásicos.

En las curvas ROC, el área debajo de nuestra curva es de 0,59, y la $P=0,128$, por lo que la existencia de conglomerados en la ecografía no es estadísticamente significativo (Figura 40, Tabla 38). Esto indica que no puede rechazar la hipótesis nula, por lo que lo descartamos como criterio útil.

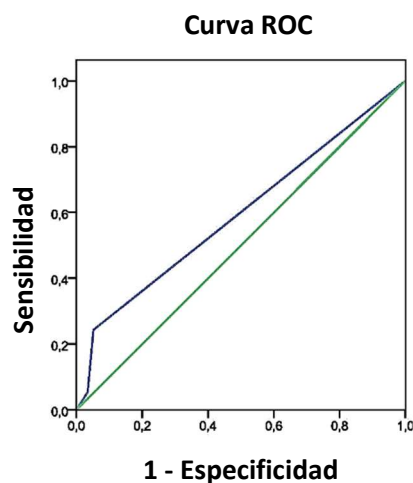


Figura 40. Curvas ROC para existencia de conglomerados en la ecografía.

Área	Error estándar	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,593	0,062	0,128	0,472	0,714

Tabla 38. Existencia de conglomerados en ecografía.

En la siguiente Tabla (Tabla 39) indicamos la evolución de la sensibilidad y la especificidad según el número de conglomerados, y se deduce que la sensibilidad no llega al 25%.

Positiva si es mayor o igual a (a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,0000	1,000	1,000
0,5000	0,243	0,052
1,5000	0,054	0,034
3,0000	0,000	0,000

a. El valor de corte más pequeño es el mínimo valor de la prueba observado menos 1, y el valor de corte más grande es el valor máximo de la prueba más 1. Todos los demás valores de corte son las medias de dos valores de prueba consecutiva observados.

Tabla 39. Evolución de la SN y SP según el número de conglomerados.

- EXISTENCIA DE GANGLIOS EN MÚLTIPLES NIVELES**

La existencia de ganglios en múltiples niveles alcanza una sensibilidad del 94,6% y una especificidad del 48,3%. La razón de verosimilitud positiva es de 1,82 y la negativa es de 0,1 (Tabla 40), con un nivel de significación $P=0,000$ (Tabla 41).

METÁSTASIS DE GANGLIOS EN MÚLTIPLES NIVELES			METÁSTASIS		Total
			SI METÁSTASIS	NO METÁSTASIS	
GANGLIOS NIVELES MÚLTIPLES	GL. MULTINIVEL	N	35	30	65
		% en NIVEL GANGLIO MÚLTIPLE	53,8	46,2	100,0
		% dentro de METASTASIS	94,6	51,7	68,4
		% del Total	36,8	31,6	68,4
	GL. 1 NIVEL-NINGUN GANGLIO	N	2	28	30
		% en NIVEL GANGLIO MÚLTIPLE	6,7	93,3	100,0
		% dentro de METASTASIS	5,4	48,3	31,8
		% del Total	2,1	29,5	31,6
Total		N	37	58	95
Count		% en NIVEL GANGLIO MÚLTIPLE	38,9	61,1	100,0
		% dentro de METASTASIS	100,0	100,0	100,0
		% del Total	38,9	61,1	100,0

Tabla 40. Existencia de ganglios en múltiples niveles.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	19,215 ^a	1	0,00	0,00	0,00
Corrección continua (b)	17,282	1	0,00		
Razón de probabilidad	22,597	1	0,00		
Test exacto de Fisher	19,012	1	0,00		
Asociación lineal-por-lineal	95				
N de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,68.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 41. Significación estadística.

El riesgo de que ese cuello sea metastásico se multiplica por 16 si encontramos adenopatías en múltiples niveles (Tabla 42).

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para EXISTENCIA DE GANGLIOS EN MÚLTIPLES NIVELES	16,333	3,590	74,320
Para cohorte METASTASIS=SI METASTASIS	8,077	2,078	31,397
Para cohorte METASTASIS =NOMETASTIS	0,495	0,374	0,654
Número de casos válidos	95		

Tabla 42. Riesgo relativo

Cuando estos resultados son representados en un diagrama de Fagan, se comprueba que cuando no hay ganglios en múltiples niveles la probabilidad posttest disminuye considerablemente a aproximadamente 5% (Figura 41).

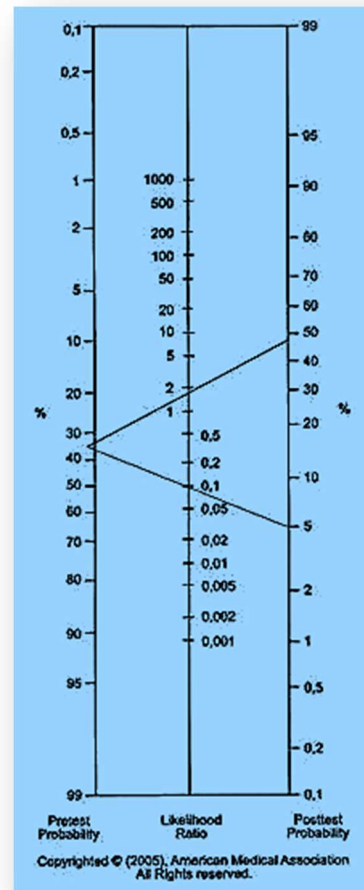


Figura 41. Diagrama de Fagan.

- **EXISTENCIA DE GANGLIOS EN NIVEL I**

La existencia de ganglios en el nivel I tiene una sensibilidad para detectar cuellos metastásicos de un 64,9% y una especificidad del 60,3%. Por tanto, este valor no es ni muy sensible ni muy específico. Presenta una razón de verosimilitud positiva de 1,63 y la razón de verosimilitud negativa de 0,582 (Tabla 43).

La prueba X^2 muestra una significación $P=0,017$ (Tabla 44).

METÁSTASIS DE GANGLIOS EN NIVEL I			METÁSTASIS		Total
			SI METÁS-TASIS	NO METÁS-TASIS	
GANGLIO NIVEL I	GANGLIO	N	24	23	47
		% en GANGLIO NIVEL I	51,1	48,9	100,0
		% dentro de METASTASIS	64,9	39,7	49,5
		% del total	25,3	24,2	49,5
	NOGANGLIOI	N	13	35	48
		% en GANGLIO NIVEL I	27,1	72,9	100,0
		% dentro de METASTASIS	35,1	60,3	50,5
		% del total	13,7	36,8	50,5
Total		N	37	58	95
		% en GANGLIO NIVEL I	38,9	61,1	100,0
		% dentro de METASTASIS	100,0	100,0	100,0
		% del total	38,9	61,1	100,0

Tabla 43. Existencia de ganglios en nivel I

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	5,743 ^a	1	0,017		
Corrección continua (b)	4,779	1	0,029		
Razón de probabilidad	5,810	1	0,016		
Test exacto de Fisher	5,683	1	0,017	0,021	0,014
Asociación lineal-por-lineal	95				
N de casos válidos					

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,31.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 44. Significación estadística.

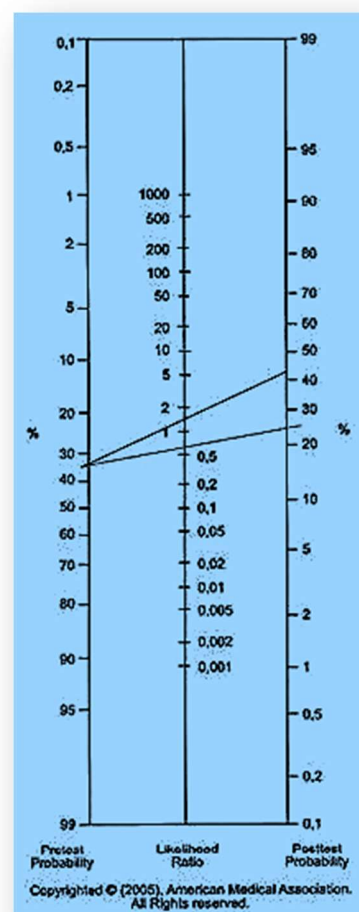
El riesgo de que un cuello sea metastásico si hay adenopatías en el nivel I es casi 3 veces mayor que si no las hay (Tabla 45).

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para GANGLIO NIVEL I (GANGLIO I /NO GANGLIO I)	2,809	1,194	6,611
Para cohorte METASTASIS= SI	1,885	1,097	3,242
METASTAST	0,671	0,478	0,942
Para cohorte METASTASIS= NOMETAST	95		
Número de casos válidos			

Tabla 45. Riesgo relativo de existencia de ganglios en nivel I

Cuando analizamos estos resultados en el diagrama de Fagan se evidencia que no hay una variación importante de probabilidad de tener metástasis ocultas del pretest al posttest, ya que en los pacientes donde no hay ganglios en nivel I, la probabilidad posttest sigue siendo elevada (25%) (Figura 42).

Figura 42. Diagrama de Fagan.



• EXISTENCIA DE GANGLIOS EN NIVEL II

El análisis de la variable de existencia de ganglios en nivel II, determina una sensibilidad del 78,4% y una especificidad del 58,6%, así como, un valor predictivo positivo de 54,7%, un valor predictivo negativo del 81%, una razón de verosimilitud positiva de 1,89 y una razón de verosimilitud negativa de 0,36 (Tabla 46).

METÁSTASIS DE GANGLIOS EN NIVEL II			METÁSTASIS		Total
			SI METÁS-TASIS	NO METÁS-TASIS	
GANGLIO NIVEL II	GANGLIOS NIVEL II	N	29	24	53
		% GANGLIO NIVEL II	54,7%	45,3%	100,0%
		% METASTASIS	78,4%	41,4%	55,8%
		% del total	30,5%	25,3%	55,8%
	NO GANGLIOS II	N	8	34	42
		% GANGLIO NIVEL II	19,0%	81,0%	100,0%
		% METASTASIS	21,6%	58,6%	44,2%
		% del total	8,4%	35,8%	44,2%
Total		N	37	58	95
		% GANGLIO NIVEL II	38,9%	61,1%	100,0%
		% METASTASIS	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	38,9%	61,1%	100,0%

Tabla 46. Existencia de ganglios en nivel II.

Los resultados anteriores indican que dicha distribución es estadísticamente significativa ($P=0,000$). Si existen ganglios en nivel II se multiplica por 5 la probabilidad de que ese cuello sea metastásico (Tablas 47,48).

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grad o libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	12,537 ^a	1	0,000	0,001	0,000
Corrección continua (b)	11,082	1	0,001		
Razón de probabilidad	13,115	1	0,000		
Test exacto de Fisher					
Asociación lineal-por-lineal	12,405	1	0,000		
N de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,36.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 47. Significación estadística.

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para GANGLIO NIVEL III (GANGLIO II/ NO GANGLIO II)	5,135	2,004	13,161
Para cohorte METASTASIS = SI METASTASIS	2,873	1,470	5,613
Para cohorte METASTASIS = NO METASTASIS	0,559	0,402	0,778
Número de casos válidos	95		

Tabla 48. Riesgo relativo de la existencia de ganglios en nivel II.

Cuando analizamos estos resultados en el diagrama de Fagan, podemos apreciar que si no hay ganglios a nivel II en la ecografía, la probabilidad de metástasis posttest es menor del 15% (Figura 43).

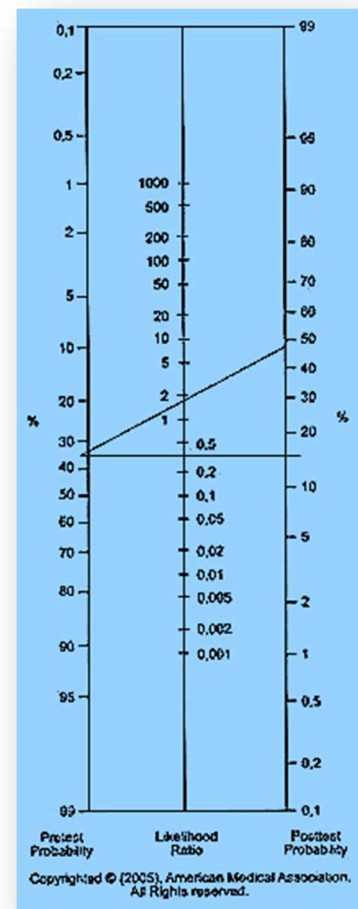


Figura 43. Diagrama de Fagan.

• EXISTENCIA DE GANGLIOS EN NIVEL III

El análisis de la variable de ganglios en el nivel III arroja una sensibilidad del 75,7% y una especificidad del 39,7% (tabla 49), sin significación estadística ($P=0,123$)

METÁSTASIS DE GANGLIOS EN NIVEL II			METÁSTASIS		Total
			SI METÁS-TASIS	NO METÁS-TASIS	
GANGLIO NIVEL III	GANGLIO NIVEL III	N	28	35	63
		% de GANGLIO NIVEL III	44,4	55,6	100,0
		% de METASTASIS	75,7	60,3	66,3
		% del total	29,5	36,8	66,3
	NO GANGLIO III	N	9	23	32
		% de GANGLIO NIVEL III	28,1	71,9	100,0
		% de METASTASIS	24,3	39,7	33,7
		% del total	9,5	24,2	33,7
Total		N	37	58	95
		% de GANGLIO NIVEL III	38,9	61,1	100,0
		% de METASTASIS	100,0	100,0	100,0
		% del total	38,9	61,1	100,0

Tabla 49. Existencia de ganglios en nivel III.

En la Tabla 50 se observa que el valor de la es $P=0,123$, por lo que no es estadísticamente significativo.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	2,377 ^a	1	0,123	0,181	0,093
Corrección continua (b)	1,740	1	0,187		
Razón de probabilidad	2,436	1	0,119		
Test exacto de Fisher				.000 ^c	
Asociación lineal-por-lineal	2,352	1	0,125		
Test McNemar					
N de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,46.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

(c). Se ha usado una distribución binomial.

Tabla 50. Significación estadística.

- EXISTENCIA DE GANGLIOS EN NIVEL IV

La existencia de ganglios en el nivel IV tiene una sensibilidad del 10,8% y una especificidad del 89,7%, sin significación estadística ($P=0,947$) (Tablas 51y 52).

METÁSTASIS DE GANGLIOS EN NIVEL IV			METÁSTASIS		Total
			SI METÁS-TASIS	NO METÁS-TASIS	
GANGLIO NIVEL IV	GANGLIO IV	N	4	6	10
		% GANGLIONIVEL IV	40,0	60,0	100,0
		% en METASTASIS	10,8	10,3	10,5
		% del Total	4,2	6,3	10,5
	NO GANGLIO IV	N	33	52	85
		% GANGLIO NIVEL IV	38,8	61,2	100,0
		% en METASTASIS	89,2	89,7	89,5
		% del Total	34,7	54,7	89,5
Total		N	37	58	95
		% GANGLIO NIVEL IV	38,9	61,1	100,0
		% en METASTASIS	100,0	100,0	100,0
		% del Total	38,9	61,1	100,0

Tabla 51. Existencia de ganglios en nivel IV.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta (unilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	0,005 ^a	1	0,942	1,000	0,598
Corrección continua (b)	0,000	1	1,000		
Razón de probabilidad	0,005	1	0,943		
Test exacto de Fisher					
Asociación lineal-por-lineal	0,005	1	0,943	0,000 ^c	
Test McNemar					
N de casos válidos	95				

(a). 1 casilla (25,0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,89.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

(c). Se ha usado una distribución binomial.

Tabla 52. Significación estadística.

- LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO MAYOR (MAYOR DIÁMETRO TRANSVERSO)

La distribución de los ganglios con mayor diámetro transversal fue similar en cuellos metastásicos y no metastásicos ($p=0,22$), tal y como se muestra en las

siguientes Tablas 53 y 54:

<u>METÁSTASIS DEL GANGLIO DE MAYOR DIÁMETRO TRANSVERSO</u>			METÁSTASIS		Total
			SI METÁS-TASIS	NO METÁS-TASIS	
NIVEL GL MAYOR	NINGUNO	N	0	8	8
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	0,0	100,0	100,0
		% METASTASIS	0,0	13,8	8,4
		%TOTAL	0,0	8,4	8,4
	I	N	15	19	34
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	44,1	55,9	100,0
		% METASTASIS	40,5	32,8	35,8
		%Total	15,8	20,0	35,8
	II	N	14	19	33
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	42,4	57,6	100,0
		%METASTASIS	37,8	32,8	34,7
		%Total	14,7	20,0	34,7
	III	N	7	10	17
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	41,2	58,8	100,0
		%METASTASIS	18,9	17,2	17,9
		%Total	7,4	10,5	17,9%
	IV	N	1	2	3
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	33,3	66,7	100,0
		%METASTASIS	2,7	3,4	3,2
		%Total	1,1	2,1	3,2
Total		N	37	58	95
		%NIVEL GANGLIO MAYOR	38,9	61,1	100,0
		% METASTASIS	100,0	100,0	100,0
		%Total	38,9	61,1	100,0

Tabla 53. Localización del ganglio mayor.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)
Pearson Chi-Cuadrado	5,729 ^a	4	,220
Razón de probabilidad	8,514	4	,074
Asociación lineal-por-lineal	,972	1	,324
N de casos válidos	95		

(a). 4 casillas (4,0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,17.

Tabla 54. Significación estadística.

- **LONGITUD MÁXIMA DEL DIÁMETRO GANGLIONAR**

Para esta variable sólo podemos estudiar 87 cuellos en los que visualizamos ganglios en la ecografía, puesto que en los 8 cuellos restantes, no hay ganglios para estudiar.

La media de la longitud máxima del diámetro de los ganglios en los cuellos metastásicos fue de 16,3 (n=37) y en los no metastásicos 13,5 (n=50), datos que fueron significativos ($P=0,043$) (Figuras 44, 44 y 46).

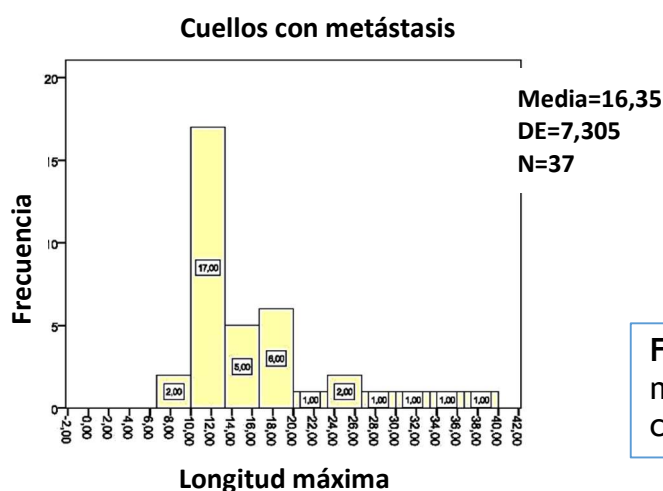


Figura 44. Histograma de longitud máxima de las adenopatías en cuellos con metástasis.

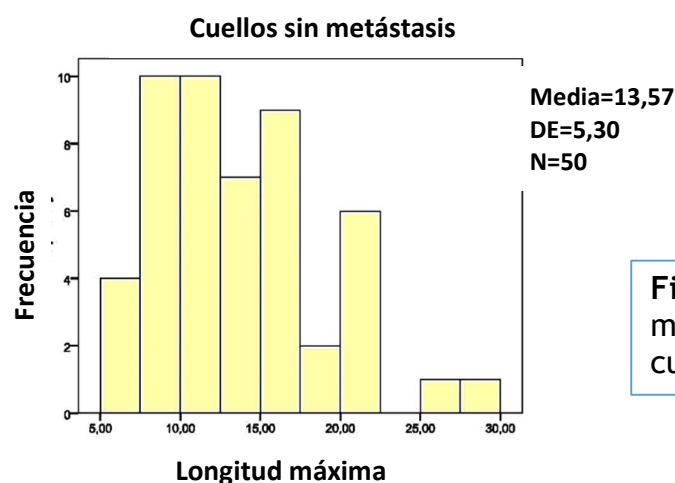


Figura 45. Histograma de longitud máxima de las adenopatías en cuellos sin metástasis.

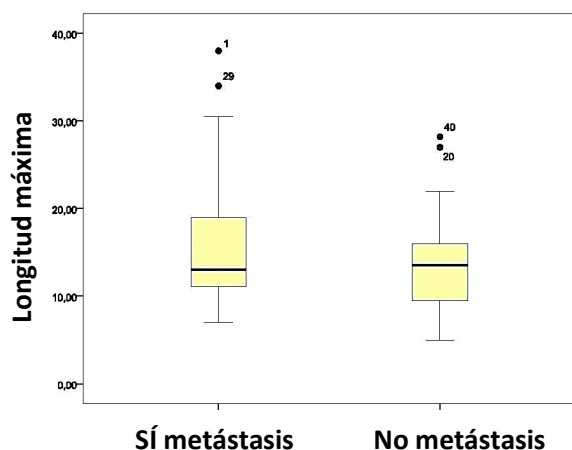


Figura 46. Comparación de los diámetros máximos en cuellos con metástasis y sin metástasis.

En las curvas ROC, el área bajo la curva en este caso es de 0,617, y aunque está por encima de 0,5, no es suficiente para rechazar la hipótesis nula con una $P=0,064$, por lo cual no analizamos punto de corte de sensibilidad y especificidad (Figura 47. Tabla 55).

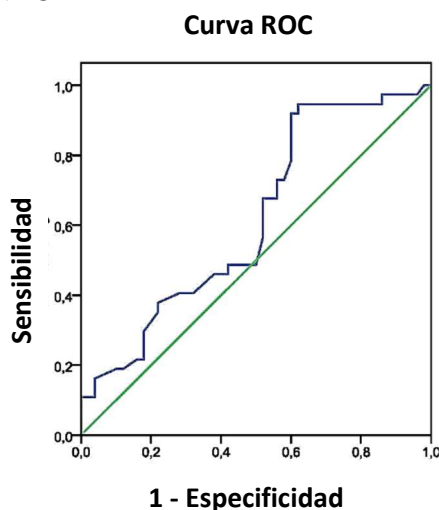


Figura 47. Curvas ROC de longitud máxima.

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	Intervalo asintótico confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,617	0,061	0,064	0,498	0,736

(a). Bajo asunción no paramétrica.

(b). Hipótesis nula; área verdadera = 0,5.

Tabla 55. Longitud máxima del diámetro ganglionar

- **TRANSVERSA MÁXIMA DEL DIÁMETRO GANGLIONAR**

La media del diámetro transverso máximo en los ganglios de cuellos metastásicos es de 10,622, y la media del diámetro transverso máximo en cuellos no metastásicos es de 7,254, con una media de diferencias de 3,4 mm y con significación estadística ($P=0,000$) (Tabla 56 y Figuras 48,49 y 50).

METÁSTASIS				Estadístico	Error
TRANSVERSA MAXIMA	SI METÁSTASIS	Media		10,6622	0,79019
		95% Intervalo de confianza para la media	Límite superior Límite inferior	9,0596 12,2647	
		5% Media truncada		10,1943	
		Mediana		9,0000	
		Varianza		23,103	
		Desviación std		4,80656	
		Mínimo		5,40	
		Máximo		26,00	
		Rango		20,60	
		Rango intercuartil		3,70	
		Oblicuidad		1,733	
		Curtosis		2,861	
	NO METASTASSIS	Media		7,2540	0,37628
		95% Intervalo de confianza para la media	Límite superior Límite inferior	6,4978 8,0102	
		5% Media truncada		7,1378	
		Mediana		6,0000	
		Varianza		7,079	
		Desviación std		2,66069	
		Mínimo		2,80	
		Máximo		14,70	
		Rango		11,90	
		Rango intercuartil		4,23	
		Oblicuidad		0,693	
		Curtosis		-0,307	
					0,337
					0,662

Tabla 56. Transversa máxima del diámetro ganglionar

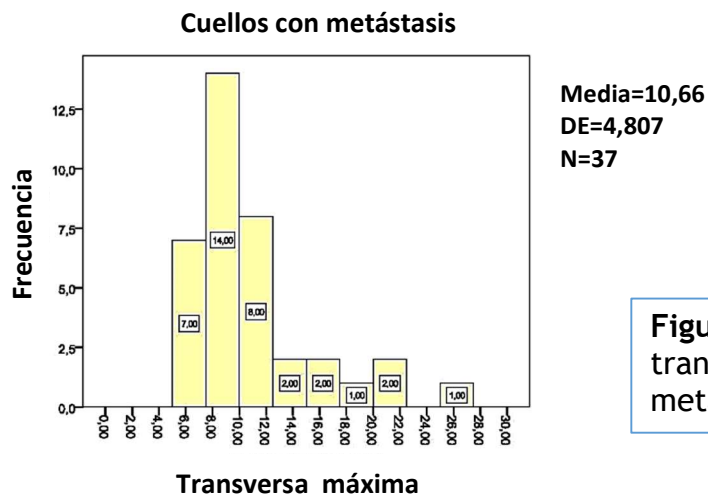


Figura 48. Histograma de transversa máxima en cuellos con metástasis.

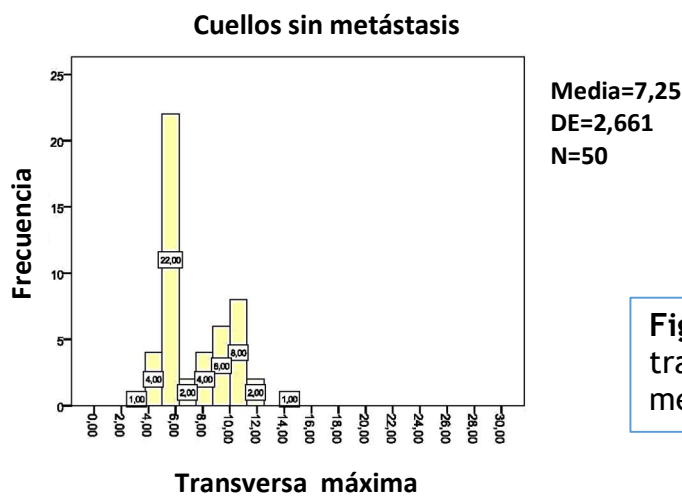


Figura 49. Histograma de transversa máxima en cuellos sin metástasis.

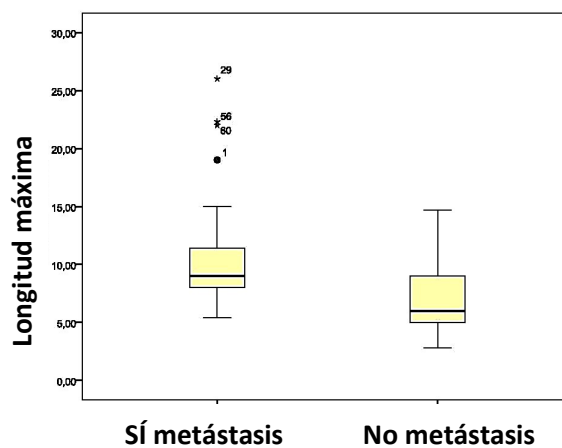


Figura 59. Comparación de transversa máxima entre cuellos con metástasis y sin metástasis.

En las curvas ROC, el área bajo la curva es de 0,746 con una $P=0,000$, por lo que rechaza la hipótesis nula (Figura 51 y tabla 57).

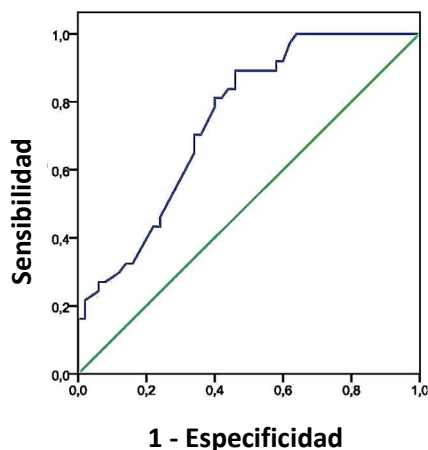


Figura 51. Curvas ROC de transversa máxima.

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	Intervalo asintótico confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,746	0,051	0,000	0,645	0,847

(a). Bajo asunción no paramétrica.

(b). Hipótesis nula; área verdadera = 0,5.

Tabla 57. Transversa máxima.

Cuando analizamos el cuadro con la evolución de la sensibilidad y la especificidad siguiendo nuestros objetivos, primero de sensibilidad del 90% y en segundo lugar la especificidad del 50%, vemos que la cifra con la que obtenemos los mejores datos es 6,5mm, por lo que esta es la cifra que seleccionamos como tamaño del diámetro transversal a partir del cual consideramos una adenopatía metastásica (tabla 58).

Positivo si mayor que o igual a	Sensibilidad	1 – Especificidad
-1.0000	1,000	1,000
1.4000	1.000	.862
3.4000	1.000	.845
4.1500	1.000	.810
4.6000	1,000	,793
4.9500	1.000	.776
5,1000	1,000	,638
5.2500	1.000	.586
5.3500	1,000	.552
5.4500	,973	,534
5.5500	,919	,517
5.6500	,919	.500
5.8500	,892	,500
6,0500	,892	,4 14
6,1500	.892	.397
6,5000	,865	,397
6.9000	.838	.397
7.2000	,838	.379
7,4500	.811	.362
7,6000	,811	.34 5
7.8500	.784	.345
8,1000	,703	,310
8.3000	,703	.293
8,6000	,676	,293
8.9000	.649	.293
9.3000	,4 59	,207
9,7500	.432	.207
9.9500	,432	,190
10.1500	.324	.138
1 0.5500	.324	,121
10.9000	.297	.103
1 1.0500	.270	.069
11.2500	.270	.052
11.7000	,24 3	.052
12,5000	.216	,017
13,8500	,162	,017
14,8500	,162	,000
17.0000	,108	,000
20.5000	,081	,000
22,1500	.054	,000
24.1500	,0 27	,000
27.0000	,000	.000

Tabla 58. Evolución de sensibilidad y especificidad.

- **TRANSVERSA > 6,5 DEL DIÁMETRO GANGLIONAR**

Cuando realizamos la tabla 2x2 con el punto de corte de diámetro transversal de 6,5 mm, la sensibilidad obtenida es de 86,5%, con una especificidad del 60,3%,

con un valor predictivo positivo del 58,2% y un valor predictivo negativo del 87,5%. Presenta una razón de verosimilitud positiva de 2,17 y una razón de verosimilitud negativa de 0,22 (Tabla 59).

Dicha distribución es estadísticamente significativa según el test de chi-cuadrado ($P=0,000$), (Tabla 60).

DIMENSIÓN > 6,5 mm			METASTASIS		Total
			SI METAST	NO MET AST	
TRANSVERSO >6,5mm	0,00	N	32	23	55
		% TRANS>6,5mm	58,2%	41,8%	100,0%
		% MET ASTASIS	86,5%	39,7%	57,9%
		% del Total	33,7%	24,2%	57,9%
	1,00	N	5	35	40
		% TRANS>6,5mm	12,5%	87,5%	100,0%
		% MET ASTASIS	13,5%	60,3%	42,1%
		% del Total	5,3%	36,8%	42,1%
Total		N	37	58	95
		% TRANS>6,5mm	38,9%	61,1%	100, 0%
		% MET ASTASIS	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	38,9%	61,1%	100,0%

Tabla 59. Transversa>6,5 del diámetro ganglionar.

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significac. Asintótica (bilateral)	Significac. exacta (bilateral)	Significac. exacta
Pearson Chi-cuadrado	20,324 ^b	1	,000	,000	,000
Corrección Continua ^a	18,448	1	,000		
Razón de probabilidad	22,109	1	,000		
Test de Fisher					
Asociación lineal-por-lineal	20,110	1	,000		
Número de casos válidos	95				

(a). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

(b). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,58.

Tabla 60. Significación estadística.

Si hay adenopatías con el diámetro transversal >6,5 mm, el riesgo de ser metastático se incrementa casi 10 veces (tabla 61).

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio d e TRANS>6,5mm (,00/1,00)	9,739	3,309	28,662
para cohorte METASTASIS =SI METAST	4,655	1,989	10,890
Para cohorte METASTASIS =NO METAST	0,478	0,343	0,667
Número de casos válidos	95		

Tabla 61. Riesgo relativo si diámetro trasverso>6,5.

En función de los resultados anteriores, el diagrama de Fagan muestra que los pacientes con diámetro trasverso <6,5 mm, la probabilidad postest de tener metástasis se reduce al 11% (Figura 52).

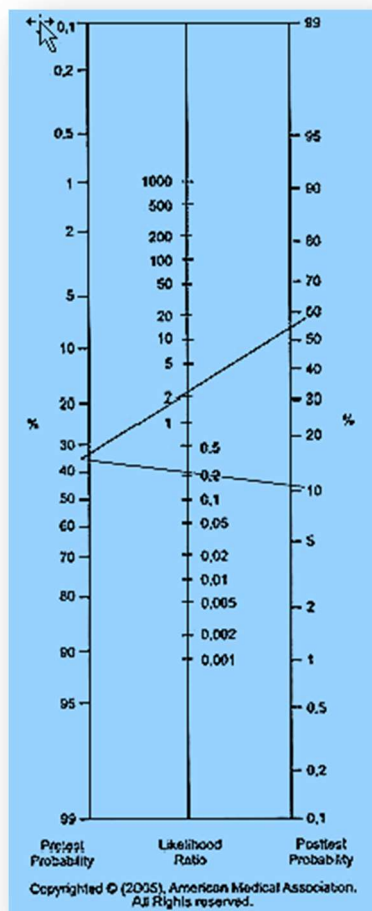


Figura 52. Diagrama de Fagan.

- **RELACIÓN DIÁMETRO LONGITUDINAL/ TRANSVERSAL < 1,3 (FORMA DE LA ADENOPATÍA)**

La media del cociente L/T de los ganglios metastásicos es 1,49 y los de los no metastásicos es 1,75 (tabla 62) con significación estadística ($P=0,012$).

METASTASIS		N	Media	Desviación Std.	Error estándar.
LTI	NO METASTASIS	54	1.7504	0,91663	0,12474
	SI METASTASIS	37	1,4977	0,47351	0,07784

Tabla 62. Media del cociente L/T

El área bajo la curva ROC de L/T es 0,34 ($P:0,012$), (figura 53 y tabla 63).

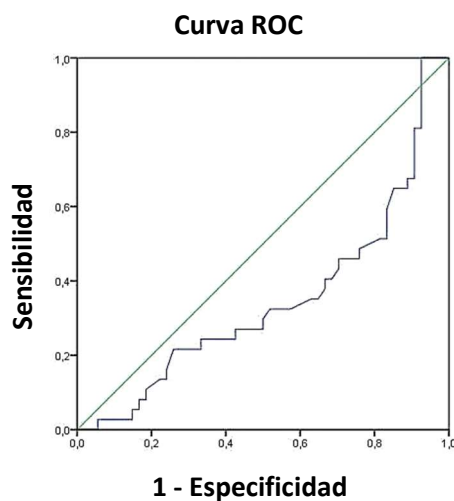


Figura 53. Curvas ROC de L/T < 1,3

Area	Error ^a std	Significación ^b asintótica	Intervalo asintótico confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
345	060	012	228	462

(a). Bajo asunción no paramétrica.

(b). Hipótesis nula; área verdadera = 0,5.

Tabla 63. Cociente de L/T < 1,3

Positivo si mayor que o igual a	Sensibili- dad	-1 Especifi- cidad
-1,000	1,000	1,000

0,4500	1,000	0,926
0,9650	0,973	0,926
1,0450	0,946	0,926
1,0717	0,892	0,926
1,0867	0,865	0,926
1,0950	0,838	0,926
1,0717	0,892	0,926
1,0867	0,865	0,926
1,0950	0,838	0,926
1,1333	0,811	0,926
1,1733	0,811	0,907
1,1850	0,784	0,907
1,1950	0,757	0,907
1,2100	0,703	0,907

Tabla 64. Punto de corte en 1,3

1,2600	0,676	0,889
1,2714	0,649	0,889
1,2814	0,649	0,870
1,2950	0,649	0,852
1,3038	0,595	0,833
1,3088	0,541	0,833
1,3215	0,514	0,833
1,3415	0,514	0,815
1,3550	0,486	0,759
1,3650	0,459	0,759
1,3773	0,459	0,722
1,3855	0,459	0,704
1,3932	0,432	0,704
1,4037	0,405	0,685
1,4162	0,405	0,667
1,4275	0,378	0,667
1,4334	0,351	0,648
1,4684	0,351	0,630
1,5050	0,324	0,574
1,5200	0,324	0,556
1,5535	0,324	0,537
1,5885	0,324	0,519
1,6100	0,297	0,500
1,6225	0,270	0,500
1,6333	0,270	0,481
1,6508	0,270	0,463
1,6800	0,270	0,444
1,7096	0,270	0,426
1,7196	0,243	0,426
1,7236	0,243	0,389
1,7336	0,243	0,370
1,7450	0,243	0,353
1,7639	0,243	0,333
1,7889	0,216	0,333
1,8333	0,216	0,315
1,8708	0,216	0,296
1,8775	0,216	0,278
1,8900	0,216	0,279
1,9045	0,162	0,241
1,9195	0,135	0,241

El punto de corte más
nuestros objetivos es de 1,3

La tabla 2x2 de
el punto de corte 1,3
sensibilidad del 75,7%, con
especificidad del 82,8%, con
predictivo positivo del
predictivo negativo del
una razón de verosimilitud
una razón de verosimilitud
0,29 (Tabla 65). Por lo que
estadístico mejoramos
considerablemente nuestros

adecuado para
(tabla 64).

resultados con
muestra una
una
un valor
73,7% y un valor
84,2%, tiene
positiva de 4,4 y
negativa de
con este
resultados.

1,9650	0,135	0,222
2,0093	0,108	0,185
2,0807	0,081	0,185
2,2214	0,081	0,167
2,3500	0,054	0,167
2,4143	0,054	0,148
2,4696	0,027	0,148
2,6553	0,027	0,130
2,8667	0,027	0,111
2,9667	0,027	0,093
3,1000	0,027	0,074
3,2400	0,027	0,056
3,3007	0,000	0,056
3,6607	0,000	0,037

			METASTASIS		
			SI METÁST	NO METÁST	Total
L/T<1,3	RELACION <1,3 (REDONDA)	N	28	10	38
		% L/T<1,3	73,7%	26,3%	100,0%
		% METASTASIS	75,7%	17,2%	40,0%
		% del Total	29,5%	10,5%	40,0%
	RELACION >=1,3 (ALARGADA)	N	9	48	57
		% L/T<1,3	15,8%	84,2%	100,0%
		% METASTASIS	24,3%	82,8%	60,0%
		% del Total	9,5%	50,5%	60,0%
Total	N		37	58	95
	% L/T<1,3		38,9%	61,1%	100,0%
	% METASTASIS		100,0%	100,0%	100,0%
	% del Total		38,9%	61,1%	100,0%

Tabla 65. Cociente L/T<1,3

Según el test de Chi-cuadrado, que una adenopatía tenga el cociente longitudinal/transversa <1,3 es estadísticamente significativo, con una $p=0,000$, y su estimación de riesgo es de 14,9 veces mayor de que sea metastásico que una adenopatía con este cociente >1,3 (Tablas 66,67).

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta
Prueba Chi-cuadrado	32,139^a	1	0,000	0,000	0,000
Corrección continua ^b	29,750	1	0,000		
Razón probabilidad	33,493	1	0,000		
Test de Fisher					
Asociación lineal-por-lineal	31,801	1	0,000		
Número de casos válidos	95				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,80.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 66. Significación estadística

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para L/T<1,3 (RELACION <1,3 (REDONDA) RELACION >=1,3 (ALARGADA)	14,933	5,417	41,165
Para cohorte METASTASIS= SI METAST	4,667	2,488	8,753
Para cohorte METASTASIS= NO METAST	0,313	181	0,538
Número de casos válidos	95		

Tabla 67. Riesgo relativo si hay ganglios con L/T<1,3.

Si realizamos el diagrama de Fagan el resultado estadístico que obtenemos es que los pacientes con LT>1,3 la probabilidad posttest se reduce a menos del 15% (Figura 54).

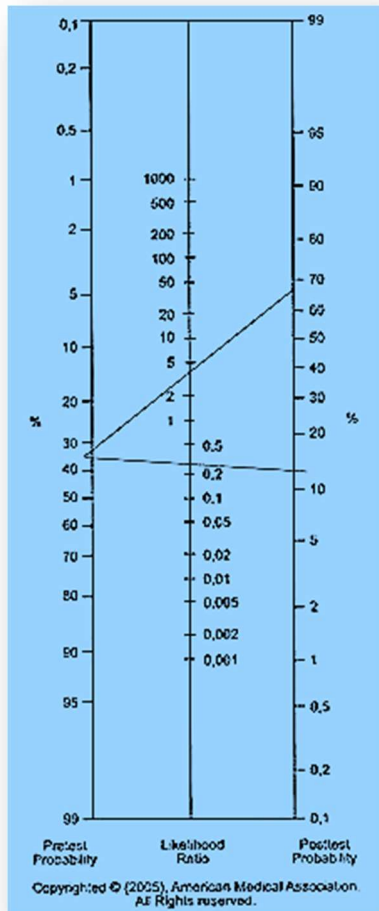


Figura 54. Diagrama de Fagan.

- **COMBINACIÓN DE CRITERIOS: TRANSVERSAL $>6,5$ mm Y LONGITUDINAL / TRANSVERSAL $<1,3$**

Cuando se combinan los criterios: transversal $>6,5$ mm + longitudinal/transversal $<1,3$ mm, con esta combinación obtenemos una sensibilidad de 67,6% y una especificidad de 91,4% con un valor predictivo positivo: 83,3% y negativo del 81,5%, con una razón de verosimilitud positiva de 7,8 y una razón de verosimilitud negativa de 0,35 (Tabla 68).

Tabla 68. Combinación de criterios $T>6,5$ y $L/T<1,3$.

<u>PRUEBA DE CHI- CUADRADO</u>	Valor	Grado libertad	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta
Prueba Chi-cuadrado	36,328 ^b	1	0,000		
Corrección continua ^a	33,651	1	0,000		
Razón de probabilidad	37,802	1	0,000		
Test de Fisher				0,000	0,000
Asociación lineal-por- lineal	35,946	1	0,000		
Número casos válidos	95				

(b). 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,68.

Tabla 69. Significación estadística.

125

RIESGO ESTIMADO	Valor	95% intervalo de confianza	
		inferior	superior
Odds Ratio para TRANS>6,5mm Y LT<1,3 (T>6,5mm Y LT<1,3/ NO CUMPLE)	22,083	7,017	69,502
Para cohorte METASTASIS =SI METASTASIS	4,514	2,643	7,710
Para cohorte METASTASIS =NO METASTASIS	0,204	0,091	0,459
Número de casos válidos	95		

Tabla 70. Riesgo relativo si T>6,5 y L/T<1,3

El diagrama de Fagan que obtenemos muestra que los que no cumplen transversa >6,5 y L/T<1,3 la probabilidad posttest de tener metástasis se reduce a menos del 15% (Figura 55).

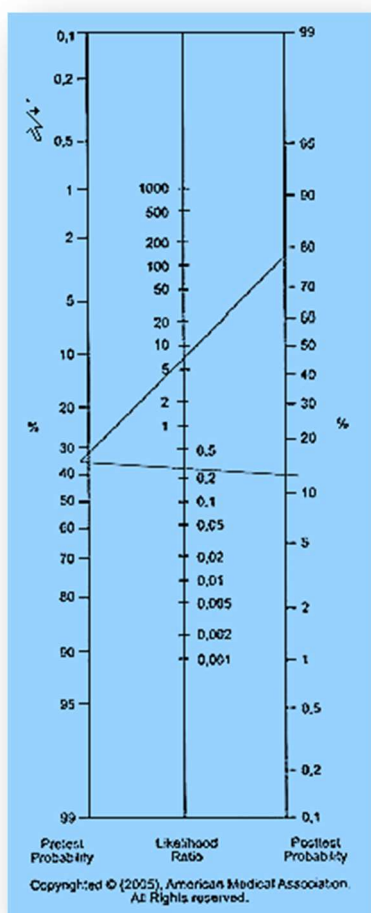


Figura 55. Diagrama de Fagan.

- **COMBINACIÓN DE CRITERIOS:** TRANSVERSAL>6,5 mm o LONGITUDINAL / TRANSVERSAL <1,3

Cuando se combinan los criterios: transversal \geq 6,5 mm o longitudinal/transversal \leq 1, obtenemos una sensibilidad muy alta del 94,6%, pero nos baja mucho la especificidad a un 51,7% con un valor predictivo positivo del 55,6% y un valor predictivo negativo del 93,8%, con una razón de verosimilitud positiva de 1,9 y una razón de verosimilitud negativa de 0,1 (Tabla 71).

			METAST ASIS		Total
			SI METAST	NO MET AST	
TRANS >6,5mm o LT<1,3	T>6,5OLT<1,3	N	35	28	63
		% con TRANS>6,5 mm o LT <1,3	55,6%	44,4%	100,0%
		% con METASTASIS	94,6%	48,3%	66,3%
		%del total	36,8%	29,5%	66,3%
	NO CUMPLE	N	2	30	32
		% con TRANS>6,5mm o LT <1,3	6,3%	93,8%	100,0%
		%con METASTASIS	5,4%	51,7%	33,7%
		% del total	2,1%	31,6%	33,7%
Total	N	37	58	95	
	% con TRANS>6,5 mm o LT <1,3	38,9%	61,1%	100,0%	
	% con METASTASIS	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	38,9%	61,1%	100,0%	

Tabla 71. Combinación de criterios $T > 6,5$ o $L/T < 1,3$

El test de chi-cuadrado demuestra que esta combinación también es estadísticamente significativa (Tabla 72):

<u>PRUEBA DE CHI-CUADRADO</u>	Valor	Grado libertad	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta
Prueba Chi-cuadrado	21,696°	1	0,000		
Corrección continua ^a	19,672	1	0,000		
Test de Fisher	25,497	1	0,000		
Asociación lineal-por-lineal	21,467	1	0,000	0,000	0,000
Número de casos válidos	95				

(a). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

(b). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,46.

Tabla 72. Significación estadística.

Los cuellos que cumplan ambos criterios tienen 18,7 veces más probabilidades de ser metastásicos que aquellos que no lo cumplen (Tabla 73).

RIESGO ESTIMADO	Valor	Intervalo confianza 95%	
		Inferior	Superior
OddsRatio para TRANS>6,5mm o LT<1,3 (T>6,5 O LT<1,3/ NO CUMPLE)	18,750	4,121	85,316
Para cohorte METASTASIS =SI METASTASIS	8,889	2,282	34,631
Para cohorte METASTASIS =NO METASTASIS	0,474	0,355	0,634
Número casos válidos	95		

Tabla 73. Riesgo relativo si T>6,5 y L/T<1,3.

Al aplicar los resultados al diagrama de Fagan, observamos que en los pacientes que no cumplan ninguno de los criterios se reduce considerablemente la probabilidad posttest de metástasis al 5% (figura 56).

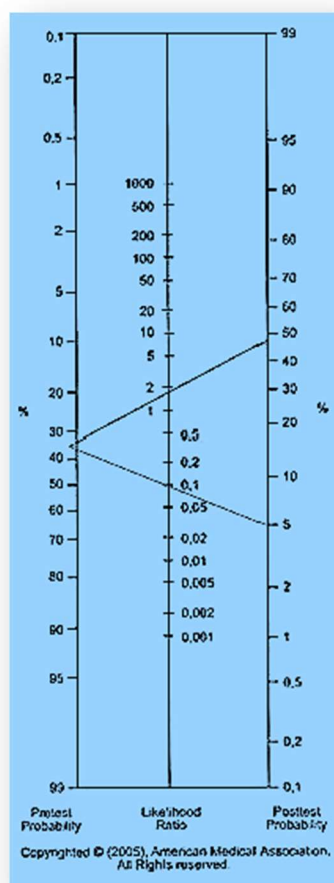


Figura 56. Diagrama de Fagan.

- **CRITERIO DE ASPECTO**

Respecto al criterio de aspecto, debido a que la incidencia de vascularización fue muy baja y que ambos son criterios cualitativos (heterogeneidad y vascularización), decidimos combinarlos en un solo criterio denominado aspecto que integra de forma disyuntiva a los ganglios heterogéneos o los que poseen vascularización periférica. Este criterio de aspecto tiene una sensibilidad del 71%, una especificidad del 96,6%, un valor predictivo positivo del 91,7% y un valor predictivo negativo del 86,2% (Tabla 74).

<u>ASPECTO METASTASIS</u>			METASTASIS		
			SI METAST	NO METAST	Total
ASPECTO	PATOLOGICO	N	22	2	24
		% con ASPECTO	91,7%	8,3%	100,0%
		% con METASTASIS	71,0%	3,4%	27,0%
		% del total	24,7%	2,2%	27,0%
	NO PATOLOGICO	N	9	56	65
		% con ASPECTO	13,8%	86,2%	100,0%
		% con METASTASIS	29,0%	96,6%	73,0%
		% del Total	10,1%	62,9%	73,0%
Total		31	58	89	
% con ASPECTO		34,8%	65,2%	100,0%	
% con METASTASIS		100,0%	100,0%	100,0%	
% del Total		34,8%	65,2%	100,0%	

Tabla 74. Criterio aspecto.

La prueba es estadísticamente significativa según el test de chi-cuadrado con una $p=0,000$ (Tabla 75):

PRUEBA DE CHI-CUADRADO	Valor	Grado libertad	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta
Prueba Chi-cuadrado	46,764 ^a	1	0,000	0,000	0,000
Corrección continua ^b	43,399	1	0,000		
Razón probabilidad	49,010	1	0,000		
Test de Fisher					
Asociación lineal-por-lineal	46,239	1	0,000		
Número de casos válidos	89				

(a). O casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,36.

(b). Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 75. Significación estadística

Si hay una adenopatía con aspecto de malignidad, el riesgo de que sean

metastásicas se multiplica por 68 (Tabla 76).

RIESGO ESTIMADO	Valor	95% Intervalo de confianza	
		Inferior	Superior
Odds Ratio para ASPECTO (PATOLOGICO/NO PATOLOGICO)	68,444	13,687	342,273
Para cohorte METASTASIS = SI	6,620	3,567	12,286
Para cohorte METASTASIS = NO METASTASIS	0,097	0,026	0,366
Número de casos válidos	89		

Tabla 76. Riesgo relativo con aspecto de malignidad

Sin embargo, al ser un criterio cualitativo que depende en gran parte del observador, realizamos el índice Kappa de concordancia. El resultado del índice de concordancia fue de 0,2, lo que significa que hay gran variabilidad entre los observadores, por lo que este criterio es descartado y no será analizado (Tablas 77 y 78).

OBSERVADOR 1 vs. OBSERVADOR 2			OBSERVADOR 2		
OBSERVADOR 1	NO METASTASIS	N	NO METASTASIS	SI METASTASIS	Total
	NO METASTASIS	N	4	6	10
		% con OBSERVADOR1	40,0%	60,0%	100,0%
		% con OBSERVADOR2	66,7%	42,9%	50,0%
		% del Total	20,0%	30,0%	50,0
	METASTASIS	N	2	8	10
		% con OBSERVADOR1	20,0%	80,0%	100,0%
		% con OBSERVADOR2	33,3%	57,1%	50,0%
		% del Total	10,0%	40,0%	50,0%
Total		N	6	14	20
		% con OBSERVADOR1	30,0%	70,0%	100,0%
		% con OBSERVADOR2	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	30,0%	70,0%	100,0 %

Tabla 77. Concordancia entre dos observadores.

MEDIDAS SIMÉTRICAS	Valor	Error estándar	Aprox. T ^b	Sig. aprox.
Measure of Agreement Kappa Nof ValidCases	0,200 20	0,201	0,976	0,329

a. No asumiendo la hipótesis nula.

b. Utilizando el error estándar asintótico asumiendo la hipótesis nula.

Tabla 78. Índice de Kappa.

• COMPARACIÓN DE TODAS LAS UNIVARIABLES

En las siguientes figuras (figuras 57 y 58) se muestran dos gráficos donde se pretende comparar los resultados de todos los estadísticos univariados.

✓ Sensibilidad:

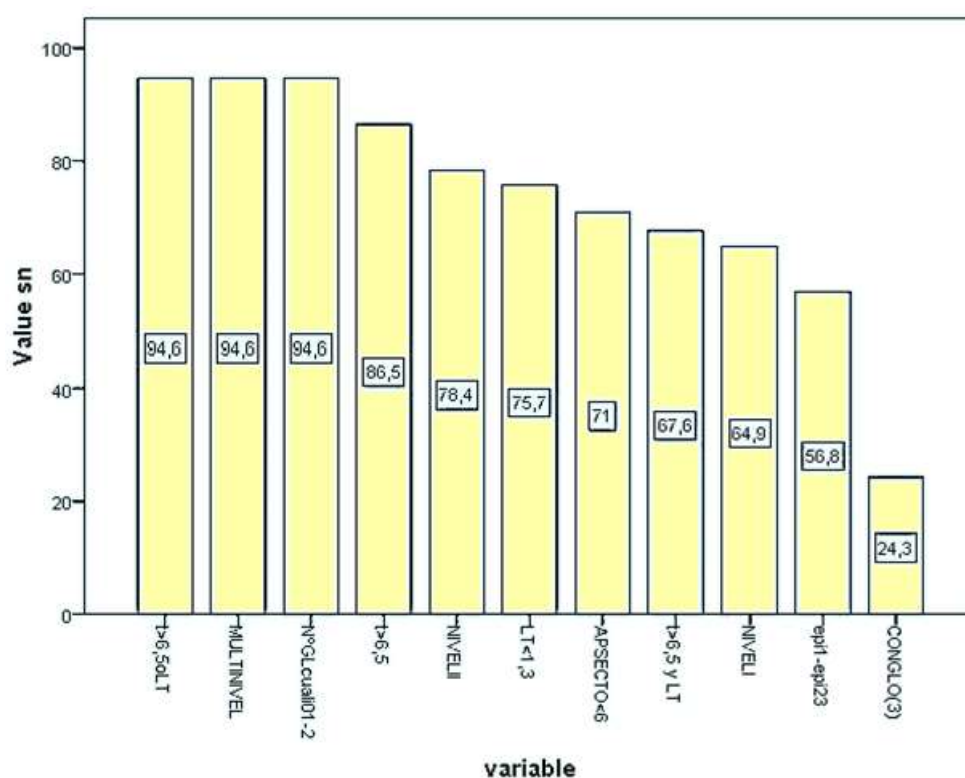


Figura 57. Histograma con la comparación de la sensibilidad de los estadísticos univariados.

✓ **Especificidad:**

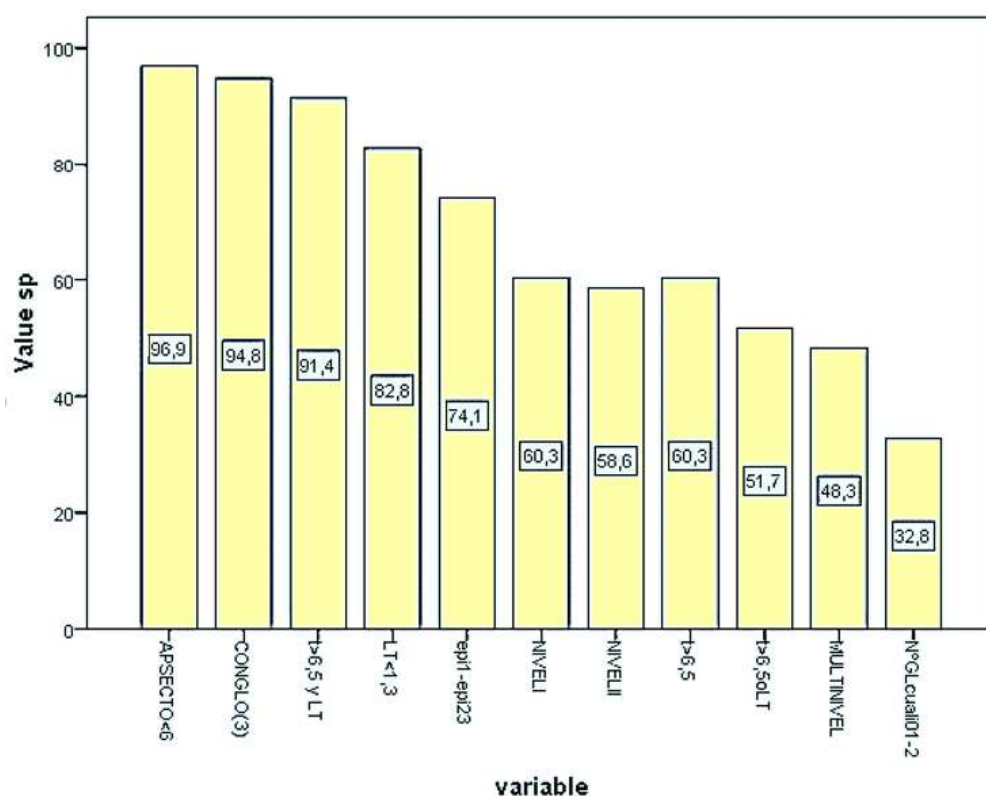


Figura 58. Histograma con la comparación de la especificidad de los estadísticos univariados.

5.4. Estudio analítico multivariable.

Con el fin de descartar las posibles correlaciones entre criterios y valorar independientemente el peso de cada criterio en el diagnóstico de metástasis, realizamos un análisis multivariable mediante regresión logística.

En este estudio multivariable, la **variable dependiente** es “metástasis”, y las **variables independientes** introducidas son aquellas que han resultado significativas en el análisis univariable, y que son:

- ✓ Grado de diferenciación
- ✓ Número de ganglios (0-1 vs. 2 o más)
- ✓ T > 6,5mm
- ✓ L/T < 1,3
- ✓ T > 6,5 mm y L/T < 1,3

- ✓ Existencia de conglomerado
- ✓ Nivel ganglionar múltiple
- ✓ Nivel I
- ✓ Nivel II

No introducimos las variables “ $T > 6,5$ o $L/T < 1,3$ ”, ya que el análisis multivariable valora el peso aisladamente de cada una de ellas (Tablas 79, 80 y 81).

			Puntuación	Grado libertad	Significación
PasoO	Variables	CONGLOMERADO(1)	7,508	1	,006
		NIVEL GL MULTIPLE(1)	19,215	1	,000
		NIVEL I(1)	5,743	1	,017
		T>6,5(1)	20,324	1	,000
		T>6,5yL/T<1,3(1)	36,328	1	,000
		L/T<13(1)	32,139	1	,000
		NIVEL II(1)	12,537	1	,000
		NÚMERO GANGLIOS(1)	15,448	1	,000
		GRADO DIFEREN.(1)	9,161	1	,002
	Estadístico total		50.751	9	,000

Tabla 79. Variables independientes

Paso	Función de verosimilitud	Cox & Snell R Cuadrado	Nagelkerke R Cuadrado
1	89,215 ^a	0,328	0,445
2	78,324 ^b	0,401	0,544
3	73,736 ^b	0,429	0,582

a. Estimación terminado en número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros modificados por menos de 0,001.

b. Estimación termina en la iteración número 5 porque las estimaciones de los parámetros modificados por menos de 0,001.

Tabla 80. Segundo paso del análisis multivariable

Variables en la ecuación	B	S.E.	Test de Wald	GL	Sig.	Exo(B)	95%I.C. para EXP(B)	
							Sup.	Inf.
Paso1^a T>6,5y L/T<1,3(1)	3,095	,585	27,989	1	,000	22,083	7,017	69,502
Constante	-1,609	,490	10,793	1	,001	,200		
Paso2^b T>6,5y LT<1,3(1)	3,497	,686	25,964	1	,000	33,019	8,602	126,750
GRADO DIFE(1)	1,927	,636	9,177	1	,002	6,866	1,974	23,879
Constante	-2,986	,741	16,239	1	,000	,050		
Paso3^c T>6,5yL/T<1,3(1)	3,316	,698	22,578	1	,000	27,552	7,016	108,190
NIVELII(1)	1,293	,620	4,351	1	,037	3,645	1,081	12,286
GRADO DIFE(1)	1,872	,649	8,323	1	,004	6,499	1,822	23,178
Constante	-3,325	,787	17,853	1	,000	,036		

a. Variable(s) entered on step 1:T65)'1..TSNSP.

b. Variable(s) entered on step 2:EPI12SNSP.

c. Variable(s) entered on step 3: NIVELIISNSP.

Tabla 81. Tercer paso del análisis multivariable

Los exponenciales de la columna B de este modelo significan:

- El criterio “T>6,5 y L/T<1,3” implica un riesgo de 27 veces superior.
- La existencia de ganglio en nivel II implica un riesgo 3,6 veces superior.
- El presentar un carcinoma epidermoide moderadamente o pobre diferenciado implica un riesgo 6,4 veces superior.

Comprobamos que con este modelo obtenemos una sensibilidad de 89,2%, una especificidad del 82,8%, un valor predictivo positivo de 76,7%, un valor predictivo negativo de 92,3%, una razón de verosimilitud positiva de 5,1, una razón de verosimilitud negativa de 0,1 y un porcentaje de acierto del 85,3% (Tabla 82).

TABLA DE CLASIFICACION		Predicción		
		METASTASIS		Porcentaje
		SI METAST	NO METAST	
Paso 1	SI METÁSTASIS	25	12	67,6
	NO METÁSTASIS	5	53	91,4
	PORCENTAJE GLOBAL			82,1
Paso 2	SI METÁSTASIS	25	12	67,6
	NO METÁSTASIS	5	53	91,4
	PORCENTAJE GLOBAL			82,1
Paso 3	SI METÁSTASIS	33	4	89,2
	NO METÁSTASIS	10	48	82,8
	PORCENTAJE GLOBAL			85,3

El valor de corte es 0,500

Tabla 82. Tabla de clasificación.

Si representamos estos resultados en el diagrama de Fagan, vemos que en caso de obtener un test negativo se reduce la probabilidad de tener metástasis de un 35% a un 5% y con un test positivo la probabilidad de tener metástasis pasa un 35% al 75% (Figura 59).

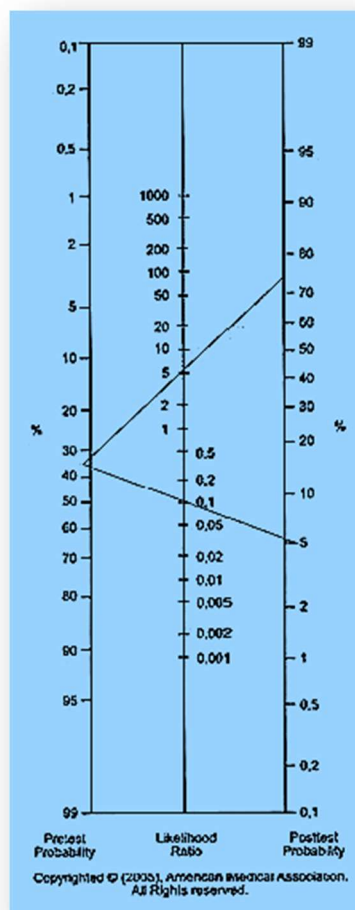


Figura 59. Diagrama de Fagan.

El acierto del modelo medido a través del área bajo la curva ROC fue del 0,925 con nivel de significación $P=0,000$ (Figura 60 y Tabla 83).

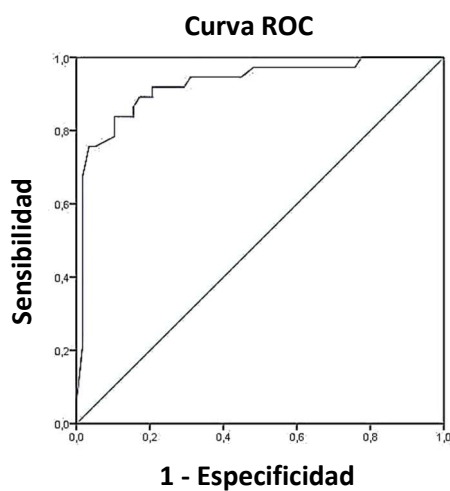


Figura 60. Curvas ROC

Area	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico de 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,925	0,030	0,000	0,867	0,984

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula verdadera $\alpha = 0,5$

Tabla 83. Combinación de criterios en análisis multivariable.

VI

DISCUSIÓN

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas es un dato muy importante para el pronóstico del paciente con cáncer oral y para la planificación del tratamiento⁸⁶. Sin embargo, su valoración puede ser difícil y como toda prueba diagnóstica está sujeta a errores. Hasta en un 23% de los casos, podemos encontrar adenopatías palpables que finalmente son nódulos reactivos sin afectación metastásica¹¹⁵. Y por otro lado, entre un 25-35% de casos podemos encontrar adenopatías subclínicas en cuellos clínicamente negativos que posteriormente son positivas¹⁰⁵.

La realización de una disección cervical innecesaria aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad de estos pacientes, que en muchos casos son de avanzada edad y con patologías asociadas, lo que eleva todavía más el riesgo de someterlos a este

tipo de intervenciones en general bastante agresivas. Por el contrario, la opción de no realizar una DC y someter al paciente a seguimiento, según algunos autores, tiene el inconveniente que disminuye la supervivencia de estos pacientes¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Hay dos trabajos que apoyan la utilidad potencial de la disección cervical electiva en los cánceres orales con cuello N0 clínico^{57,62}. Fasunla et al⁵⁷ en 2011 publicaron un metanálisis con revisión sistemática de la literatura para valorar los trabajos de calidad que habían estudiado la disección cervical electiva o la disección del cuello terapéutico (observación) en pacientes con cáncer oral con cuello N0. Los hallazgos de este metanálisis indican que la disección electiva reduce la tasa de mortalidad específica de la enfermedad y abogan a favor de realizar una disección cervical electiva en los cánceres orales con cuello N0 clínico. En 2015 de D´Cruz et al⁶² han publicado los resultados de un ensayo prospectivo, randomizado y controlado sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer oral a los que se realiza una disección electiva cervical o una disección cervical terapéutica. La supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad a tres años de los pacientes a los que se realizó una disección electiva cervical fueron muy superiores a la de la disección terapéutica.

Por todo ello, es incuestionable la relevancia que tiene encontrar un medio diagnóstico eficaz y fiable que nos permita valorar de manera preoperatoria el cuello en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral, y así no tener que someterlos en muchos casos a una disección cervical innecesaria con todos los riesgos y costes que ello implica. Pero al mismo tiempo, no dejar de operar aquellos casos con verdaderas metástasis subclínicas.

Una vez diagnosticado el paciente de carcinoma epidermoide de cavidad oral y realizada la exploración clínica, la mayor parte de los trabajos coinciden en la necesidad de realizar estudios adicionales como la TC, la RMN o la ecografía de forma preoperatoria para una evaluación más precisa del cuello¹¹¹. Otros grupos están estudiando otros métodos basadas en el uso de radioisótopos, tales como el PET¹⁰⁸ y el ganglio centinela^{8,73,74,83}. Esta prueba se fundamenta en los buenos resultados obtenidos en otros tipos de cáncer como el melanoma o el cáncer de mama. Todo ello con el fin de obtener una mayor exactitud que la que nos proporciona la palpación por sí sola en la evaluación clínica de este tipo de pacientes⁸⁶.

Nuestro estudio pretende valorar la ecografía como una herramienta más adecuada para la evaluación preoperatoria de estos pacientes, y de esa forma, disminuir la posible iatrogenia que se puede causar en los casos que no es necesario.

En base a los argumentos anteriormente expuestos, en este apartado de discusión nos centraremos en analizar y comparar nuestros resultados con otros estudios donde se valore la ecografía para el estudio de cuellos N0 clínicos. También revisaremos y analizaremos otros métodos diagnósticos utilizados en el manejo de pacientes con cuello N0.

La ventaja de los ultrasonidos en el estadiaje del cuello y en la detección de metástasis ocultas, se apoyan en que es una prueba inocua, barata, y que se puede repetir tantas veces como sea necesario sin ningún prejuicio ni incomodidad para el paciente¹¹⁹⁻¹²¹. La ecografía ofrece abundante información morfológica de los ganglios cervicales (número, diámetro, orientación, posición, etc) y ha demostrado tener buenos resultados en estudios previos^{6,76,86,91,100,116}. Esto convierte a la ecografía en la técnica de referencia con la que comparar otros métodos diagnósticos de adenopatías metastásicas subclínicas^{116-118,122}.

Al analizar la literatura sobre la ecografía en cáncer de cabeza y cuello^{73,74,107,109,111,116,117,123-125} se encontraron un total de 151 artículos. De todos estos seleccionamos aquellos que se centran en el diagnóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello o de cavidad oral, y los evaluamos y comparamos siguiendo los criterios y recomendaciones expuestos en los artículos sobre metodologías de pruebas diagnósticas^{96-99,105,106}.

En estos artículos, particularmente en los centrados en el cáncer oral^{6,8,82,100,108}, detectamos que los estudios poseen una gran variabilidad en cuanto al número y características de los pacientes (localización del tumor, estadios clínicos, criterios, prevalencia de metástasis o probabilidad pretest), en los criterios diagnósticos usados para considerar metastásica a una adenopatía o en la combinación de criterios, y en las variables de eficacia diagnosticas estudiadas. Esta gran variabilidad metodológica puede explicar la diversidad de resultados publicados al respecto¹¹¹. Con el diseño de nuestro estudio de investigación hemos tratado de evitar y controlar todos estos sesgos. Así, el presente estudio analiza la eficacia de la ecografía en un grupo homogéneo de pacientes y extrapolable a la clínica diaria. Todos nuestros pacientes presentaron carcinomas epidermoides de cavidad oral en estadio T1-T3/N0 clínico, para de esta forma, tener una mayor exactitud a la hora de valorar si ese cuello es verdaderamente negativo, o si por el contrario hay metástasis cervicales ocultas, y conseguir una mayor validez externa.

Al comparar los resultados de nuestro estudio con los trabajos publicados se aprecia que el presente estudio es el que tiene una mayor tamaño de muestra donde se estudia la ecografía exclusivamente en pacientes con cáncer oral en estadio clínico N0 y que ofrece resultados de sensibilidad y especificidad, seguido de la serie de Hayasi¹⁰⁷ con 18 pacientes). Además, el presente estudio es el segundo con mayor muestra de pacientes en cáncer oral después del de Stuckensen¹⁰⁸ (106 pacientes), aunque otros estudios^{6,82,100,111,116,117,124} incluyen pacientes N+ clínicos, con una prevalencia de metástasis superior a la nuestra, lo que incrementa su sensibilidad y su razón de verosimilitud negativa, pudiendo así justificar sus mejores resultados.

Como en la mayoría de los estudios, nuestro *gold estandar* es la comparación con los resultados de la anatomía patológica de la pieza de disección cervical. Pero hemos incluido también los casos de metástasis o recaídas que se hayan producido durante el seguimiento, lo cual mejora el *gold estandar* al permitir detectar aquellas metástasis-recaídas que se producen en cuellos cuyo informe de anatomía patológica inicial es de N0, y que se produce en el 2-6% de los casos^{5,73}. El seguimiento lo hemos realizado tanto si se ha llevado a cabo la disección cervical, como si sólo le hemos realizado la extirpación tumoral. Sólo otros dos estudios^{6,123} valoran también el seguimiento en este sub-grupo de pacientes.

El seguimiento de nuestros pacientes ha tenido un promedio de duración de 43,2 meses en los pacientes a los que se realizó extirpación tumoral sin DC. En este periodo de tiempo, 3 pacientes desarrollaron metástasis cervicales, pero todos ellos pudieron ser rescatados y tratados quirúrgicamente, sin aumentar la mortalidad. Estos datos apoyan los resultados reportados por Niewenhuis^{73,74} en su estudio. Según los resultados de ese estudio, no se establecen diferencias significativas respecto a la supervivencia entre realizar una disección cervical funcional o un seguimiento estrecho con la ecografía.

Nuestro análisis estadístico de los resultados se efectúa por cada cuello, no por cada adenopatía, al igual que realiza Van der Brekel¹¹⁶⁻¹¹⁸. Pensamos que si una adenopatía es positiva debemos realizar la disección cervical, independiente del nivel o la existencia de una o más adenopatías cervicales⁸².

6.1. Discusión con los estudios más importantes

En esta sección presentamos una discusión comparando nuestros resultados con los de otros estudios publicados en la literatura que quedan resumidos en la Tabla 84.

Autor / año / Pruebas de estudio	Nº paciente / Nº cuellos	Localización cáncer	N0/N1	Anatomía patológica	Criterios ecográficos	Resultados	Observaciones
Van der Brecker / 1993 / eco y eco-paaf	132 / 180	Cabeza y cuello, de ellos, 47 casos localizados en cavidad oral	88 N0 aunque también incluye N+	36 ganglios N+	T>7, nódulo subdigástrico T>8 y grupo de 3 ganglios No detalla criterios para N0	Análisis por cuello. N0 Sn=58% Sp=75% Ex=68% Eco-paaf: Sn=73%, sp=100%, Ex=96%	La eco tiene mejor Sn que la TC y RM, con exactitud semejante
Bond / 2007 / Eco, eco-paaf, TC y RM	17 artículos 1288 pacientes (26 comparaciones) 688 paciente de US, 173 pacientes eco-paaf, 681 de TC, 459 de RM	Cabeza y cuello	Estudian N0 y N+			No se dice si el estudio es por cuello o por paciente	Metaanálisis, hace curvas ROC No explica los criterios de inclusión-exclusión para que el estudio tenga validez externa. US es la 2ª mejor prueba
Haberal / 2004 / Eco, TC y Palpación	48	Cabeza y cuello de ellos 6 localizados en cavidad oral	30 N0 y 18N+	22 ganglios N+	T>10mm L/T<2	Análisis por paciente. Eco: Sn=72%, Sp=96%, ex=85%. Son criterios de baja Sn para la eco. TC: Sn=81%, Sp=96%, ex=87%	Defiende el CT para diagnóstico preoperatorio, comete error en el cálculo de la Sp.
Yusa / 1997 / Eco Cirujano	41 pacientes en 1º estudio y 23 pacientes en el 2º estudio	Cáncer de cavidad oral y de la región maxilofacial	Estudian N0 y N+	39 ganglios + en 1º estudio. 30 ganglios + en 2º estudio	En el 1º estudio busca Criterios específicos metástasis de cervical que aplica mediante una ecuación que usa en el 2º estudio y valora existencia hilio, heterogenicidad y T>7	1º estudio es retrospectivo: Estudia ganglios Sn=82,5% Sp=92,5% ex=88,7% 2º estudio es prospectivo: estudia por pacientes con Sn=87,5% Sp=85,7% ex=87% Y estudia por ganglios con Sn=81,4% Sp=90,4% ex=87,8%	Aboga por un seguimiento con US para ver cambios en los ganglios. Aboga por usar los criterios ecográficos de forma conjunta. En el estudio prospectivo usa DCF y seguimiento como <i>gold standar</i>

Hodder / 2000 / Eco y Eco-PAAF	49 pacientes	Cáncer oral	33 pacientes N0 16 pacientes N1. Se realizan 35 DCF y 14 seguimiento con una media de 30 meses		T>8mm. Usa criterio de L/T pero no lo describe.	Analiza pacientes con una Sn=92%, Sp=83%, ex=88%. Reduce el número de metástasis no detectadas a 3 pacientes (son el 6%)	Hace seguimiento
Stuckensen / 2000 / Eco, cirujano, PET, TC, RM	106 pacientes (44 T3-T4) 38 de ellos hace doble DC	Cáncer oral	N1 clínico	54 pacientes con ganglios ap-, 52 pacientes con ganglios ap+ (29 pacientes con más de 1 ganglio +)	T>10mm Heterogenicidad	Analiza pacientes. La eco es la mejor prueba en Sn=84%, Sp=68% y ex76% . la segunda mejor en VPN79%	
Wensin / 2010 / Eco y Eco-PAAF	224 pacientes	Cáncer oral	N0 clínico		Si T>5mm se realiza PAAF. Valora criterio aspecto		No da cifras para valorar sus estudios de eco
Hayasi / 2003 / Eco y TC	18 pacientes	Cáncer de lengua	N0 clínico	12 ganglios +	T>8mm. Si ganglio yugulodigástrico T>9mm. Valora ecogenicidad e hileo. Sólo realiza seguimiento.	Analiza adenopatías. US: Sn=58%. TC: Sn=83%. No hubo falsos positivos.	Apoya US. Dice que se debe hacer TC si se sospecha malignidad en US
Nieuwenhuis / 2002 / Eco y Eco-PAAF y ganglio centinela	161 pacientes 152 pacientes con cáncer de cavidad oral	Cáncer de cabeza y cuello	N0 clínico		T>3mm en nivel I y T>4mm en el resto de niveles. Se les realiza PAAF a las adenopatías sospechosas	Analiza pacientes. US PAAF: Sn=73% Sp=100%	Sólo realiza seguimiento, realizando PAAF a sospechosos y DC a aquellos con PAAF+. Control de la enfermedad del 88%. No diferencia significativa respecto a DCF. No diferencias significativa entre eco-PAAF y ganglio centinela. Ganglio centinela peor en nivel I
Khasbage / 2009 / EcoDoppler	30 pacientes 4 pacientes N0 clínico	Cáncer oral	N0 y N+ clínico	12 ganglios +	Uso criterios de Tamaño y forma de la adenopatía. T>5 y L>6. Usa criterios de aspecto: Ecogenicidad, resistencia del hileo y vascularización periférica	Analiza adenopatías. Sn=92,1%, Sp=84,21%	Se basa en criterios vasculares con doppler. El estudio de tamaño de la adenopatía y de hileo son estadísticamente significativos. La combinación de eco y doppler mejoran mucho la Sn y Sp

Danninger / 1999 / Eco	38 pacientes	Cáncer de cabeza y cuello	N0 y N+ clínico	137 ganglios +		Analiza adenopatías. Sn=96%, Sp=69%, acierto=78%	En contra de la eco porque dice que no detecta todas las adenopatías metastásicas
Takeuchi / 1999/ Eco	25 pacientes	Cáncer de cabeza y cuellos	N clínico no especificado	36 ganglios +	Valora la estructura interna de la adenopatía. L/T<1 y valora el diámetro transversal, pero no especifica cuáles	Analiza adenopatías. Sn=97,2% Sp=97,2% acierto=98,6%	Seguimiento durante 6 meses valorando si hay disminución del tamaño de los ganglios. Junta varios criterios. Presenta dos estudios. 1º para determinar criterios y 2º probando esos criterios. Es fundamental para el autor valorar la estructura interna de la adenopatía
Rodjan / 2011 Eco y eco-PAAF	81 pacientes	Cáncer oral	N0 clínico	17 ganglios +	T>5 en nivel II, T>4 en el resto de niveles. En el seguimiento valora el aumento de tamaño ganglionar, si >0,07 por semana los considera metástasis.	Analiza adenopatías. El Gold standard es el seguimiento	Sólo realiza seguimiento. Repite eco cada 3 meses. Valora el aumento de la T en las sucesivas ecografías.
Steinkamp/ 1991-1992/ Eco y TC	123 pacientes 1º estudio 138 pacientes el 2º estudio	Cáncer cabeza y cuello			Heterogeneidad L>10 L/T<2	1º estudio eco: Sn=96% Sp=74% exactitud=96,5% 2º estudio eco: Sp=95% exactitud=94%	En sus trabajos la ecografía es muy superior a la palpación y al TC
Nosotros/ 2015/ Eco	90 pacientes	Cáncer oral	N0 clínico		L/T<1,3 T>6,5, existencia de ganglios en nivel I y II, existencia de conglomerados, número de ganglios y existencia de ganglios en múltiples niveles, se realiza análisis multivariable. Se realiza seguimiento mínimo de 30 meses	Analizamos cuellos. El gold standard es la ap y el seguimiento. Sn=89,2% Sp=82,8% y acierto=85,3%	Valoramos el seguimiento y detectamos los N0p que luego hacen metástasis. Grupo homogéneo.

Tabla 84. Tabla de autores más relevantes.

- Comenzamos la discusión con **Hayasi et al**¹⁰⁷ (Tabla 84) ya que su muestra de pacientes es la más parecida a la muestra de nuestro estudio (pacientes con cáncer oral en estadio clínico N0), aunque su número se reduce a 18 pacientes con cáncer de lengua N0 clínico. En este estudio, los autores sólo usan el criterio de diámetro transversal para considerar una adenopatía como metastásica y comparan la sensibilidad y especificidad entre TAC y ecografía. Aunque en sus resultados la sensibilidad del TAC es más alta a la de la ecografía, recomiendan como primera opción realizar una ecografía y sólo indican un TAC si se sospecha malignidad en la ecografía, debido a que es una prueba más cara y además se irradia al paciente. La causa de la baja sensibilidad para la ecografía (58%) y la mayor especificidad (83%) puede ser debida a que los autores toman como criterio diagnóstico un diámetro transversal mayor de 8 mm, o mayor de 9 mm si ésta es yugulodigástrica.

En nuestro estudio, hemos averiguado mediante las curvas ROC, que el punto de corte más adecuado para conseguir nuestro objetivo de sensibilidad y especificidad aceptable, es un diámetro transversal de 6,5 mm.

- Con respecto al estudio de **Van der Brekel et al**^{116,117} (Tabla 84), las diferencias con nuestro trabajo se centran en que nuestros pacientes son N0 clínicos y pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral. Van der Brekel et al^{116,117} estudian un grupo heterogéneo de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, en estadios cervicales clínicos N0 y N1, con una prevalencia de metástasis de 58% y 61% (muy superior a la nuestra) y con resultados de sensibilidad de 58% y una especificidad del 75%. Incluyen sólo 47 pacientes con carcinoma de cavidad oral, y del total de los 132 pacientes sólo 88 son N0 clínicos los otros 44 son N1 clínicos. Van der Brekel et al^{116,117} utilizan el criterio de diámetro transversal según la localización del ganglio. Así en los ganglios de nivel II manejan el diámetro transversal mayor de 8 mm, mientras que en el resto de niveles un diámetro transversal mayor de 7mm. Con ello consiguen mejorar la especificidad pero con una sensibilidad más baja que la que marcamos en nuestro objetivo. Nosotros no contemplamos la variación del nivel II ganglionar, pero sí tenemos en cuenta otras muchas variables ecográficas tales como número ganglios, conglomerados, relación L/T y sus combinaciones. Van der Brekel et al^{116,117}, al igual que nosotros, estudian los datos por cuellos.
- **Hodder et al**⁶ (Tabla 84) publican un trabajo con un diseño más parecido al nuestro considerando el tipo de pacientes, criterios y seguimiento. Presenta un estudio

conformado por 49 pacientes, todos ellos con carcinoma de cavidad oral, de los cuales sólo 33 son pacientes con N0 clínico. Como en nuestro estudio, realizan el seguimiento de los pacientes que han sido tratados, conociendo así su evolución. Como criterio diagnóstico de metástasis utilizan que la adenopatía tenga un diámetro transversal mayor de 8 mm, y presentan unos excelentes resultados obteniendo una sensibilidad del 92%, una especificidad del 83% y una exactitud del 88%, disminuyendo así las metástasis ocultas no detectadas a un 8%, porcentaje muy lícito para evitar disecciones cervicales profilácticas⁶. En base a sus resultados, estos autores justifican el uso de la ecografía para el seguimiento de pacientes y para la detección y tratamiento precoz de las metástasis cervicales.

- El grupo de **Stuckensen et al**¹⁰⁸ (Tabla 84) realiza un estudio muy completo de 106 pacientes con carcinoma de cavidad oral, pero en su estudio incluye N1 clínicos con una prevalencia de metástasis de un 49%. Los autores comparan su estudio ecográfico con otras pruebas diagnóstica, que son PET, TAC y RMN. La ecografía es la prueba con mejor sensibilidad (84%) y exactitud (76%), pero tiene una especificidad del 68%. Los autores usan el criterio del tamaño de los ganglios para valorar la malignidad en la ecografía, TAC y RMN, pero además en la ecografía consideran el criterio de heterogenicidad. La longitud del diámetro transversal que emplean como criterio de metástasis es >10 mm¹⁰⁸. Valoran el aspecto de la adenopatía mediante la heterogenicidad, vascularización, irregularidad del contorno, necrosis central y ausencia de hilio, con lo que obtienen resultados muy positivos con una sensibilidad del 84% y una especificidad de 68%. Sin embargo, nosotros encontramos que el criterio de heterogeneidad es rechazable, ya que el índice Kappa de concordancia entre radiólogos fue bajo.
- El grupo de **Khasbage et al**¹⁰⁰ (Tabla 84) presenta un estudio con 30 pacientes con carcinoma de cavidad oral, y en los que estudia 4 pacientes con cuello N0 y 26 con cuello N+ con una prevalencia de metástasis de un 18,5%. En el estudio ecográfico con doppler valoran los criterios de ecogenicidad, tamaño y forma, pero no especifican cifras, sino que convierten estos criterios en cualitativos y por tanto difícilmente reproducibles. Aportan muy buenos resultados como una sensibilidad del 92,1% y una especificidad del 84,21%. Parece que la combinación de criterios de tamaño de la adenopatía (aquellas que tienen un diámetro $T>5$ mm y $L>6$ mm) y ausencia de hilio son estadísticamente significativos. En su estudio, demuestran que la combinación de ecografía y doppler mejora mucho la sensibilidad y

especificidad de la prueba¹⁰⁰, aunque nosotros desestimamos este criterio por tener un índice Kappa de concordancia muy bajo.

- **Yusa et al**⁸² (Tabla 84) publican dos estudios; un primer estudio de carácter retrospectivo donde estudia a 41 pacientes, y otro segundo prospectivo con 23 pacientes. La muestra consta de pacientes con cáncer oral con estadios cervicales N0 y N1 clínico. Los autores desarrollan una ecuación mediante la cual se valora y combina el diámetro transversal de la adenopatía, la heterogenicidad de la misma y la existencia de hilio vascular. En ambos estudios obtienen muy buenos resultados tanto de sensibilidad como de especificidad. En el estudio retrospectivo tienen una sensibilidad del 82,5% y una especificidad del 92,5%, y en el estudio prospectivo obtienen una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 85,7%. Estos autores junto con Rodjan¹²³ abogan por realizar el seguimiento con ultrasonidos de los pacientes a los que no se les realiza disección cervical para valorar los posibles cambios en las adenopatías.
- **Haberal et al**¹⁰⁹ (Tabla 84) estudiaron 48 pacientes, pero sólo 6 de ellos tienen carcinoma de cavidad oral, el resto son otros carcinomas de cabeza y cuello; y 30 pacientes son N0 clínico con una prevalencia de metástasis es del 46%. El problema que presenta el estudio de Haberal et al¹⁰⁹ es que usa criterios que aumentan mucho la especificidad y disminuyen mucho la sensibilidad (diámetro mayor superior a 10 mm, cociente entre diámetro longitudinal y diámetro transversal menor de 2 y criterios de heterogeneidad). Las cifras que obtienen son: sensibilidad del 72%, especificidad del 96% y exactitud del 85%. Por ello, su estudio concluye que tiene mejores resultados de sensibilidad el TAC.
- **Takeuchi et al**¹²⁵ (Tabla 84) publican un trabajo donde además de tener en cuenta el cociente entre el eje mayor y el transversal menor de 1, también valoran la estructura interna de la adenopatía. Obtienen muy buenos resultados, con una sensibilidad y especificidad del 97,2% y una exactitud del 98,6%. Además es un estudio muy interesante porque primero determina los criterios a seguir, y posteriormente prueba estos criterios, y es de los pocos estudios en los que se realiza un seguimiento de pacientes. Una limitación del estudio es que no restringe el estudio a pacientes con carcinoma de cavidad oral, sino que incluye a pacientes con distintos cánceres de cabeza y cuello. Además analiza los resultados no por pacientes, sino por adenopatías. La prevalencia de metástasis es del 51%.

- **Danninger et al¹²⁴** (Tabla 84) estudian 38 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tanto N0 como N1 clínicos. Reporta una prevalencia del 34% de metástasis sobre 138 ganglios positivos que analizan individualmente, lo que da muy poca validez a su estudio, ya que sugiere que la mayor parte de los pacientes estudiados tienen un cuello clínicamente positivo. Esto representa una elevada sensibilidad de 92,1% y especificidad del 69%.
- **Steinkamp et al^{126,127}** (Tabla 84) es el único autor que utiliza criterios diagnósticos similares a los nuestros en los dos artículos revisados. Presenta dos estudios; un estudio con 123 pacientes y otro con 138 pacientes. En el primer estudio¹²⁶ utiliza criterios de heterogenicidad y longitud del diámetro mayor superior a 10 mm. En el segundo estudio¹²⁷ maneja el criterio de heterogenicidad y el cociente L/T<2. Nosotros no usamos la heterogenicidad por la falta de concordancia entre los radiólogos, y hemos tomado en el cociente L/T<1,3 porque es la cifra que obtenemos que nos da una mejor relación de sensibilidad y especificidad después de su obtención mediante las curvas ROC. Respecto al diámetro mayor de la adenopatía, nosotros no empleamos ese criterio porque no es estadísticamente significativo según nuestro análisis estadístico.
- **Bondt et al¹¹¹** (Tabla 84) realizan un metaanálisis comparando los artículos más importantes sobre ecografía, TAC, RMN y PAAF ecoguiada para el diagnóstico de metástasis cervicales, analizando la sensibilidad, especificidad y exactitud de la ecografía (Tablas 85 y 86). En total incluyen 1288 pacientes, aunque todos los artículos excepto dos^{124,128}, tienen una mayor prevalencia (% pretest) de metástasis cervicales que nuestro estudio, y sólo dos artículos^{129,130} van específicamente dirigidos a pacientes con cuellos N0 clínico. Obtienen que la ecografía es la mejor prueba de imagen por sí sola, sólo mejorada si se asocia a una PAAF en los casos sospechosos. Aunque la PAAF bajo control ecográfico se realiza en ganglios con diámetro de 3-4 mm⁷⁴, creemos que no es fácil puncionar esa adenopatía, y si esa adenopatía sospechosa es negativa, es difícil tener la seguridad de que se ha obtenido la muestra fiable. Por ello la sensibilidad de la prueba tiene una gran variabilidad oscilando entre un 48% a un 90%, aunque la especificidad es más estable, de un 98% a un 100%. Además la prevalencia de metástasis que se presentan en dichos estudios es superior a la nuestra¹¹¹.

Respecto a la ecografía, los datos que recoge el metaanálisis concluyen que la sensibilidad oscila entre un 63-97%, porcentajes muy inconsistentes por la gran

Características del estudio, incluidos el conjunto de datos para cada modalidad de imagen, ultrasonido (US), ecografía guiada aspiración con aguja fina citología (US-PAAF), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), sin y con el uso de USPIO (MRI -USPIO) de los artículos incluidos en el metanálisis

Modalidad de imagen	Número de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VP b	FN c	VN d	FP e	Prevalencia de ganglios con metástasis (%)	Referencias
US	48	72	96	18	4	24	2	46	Haberal et al.(109)
US	184	63	92	91	54	95	8	58	van den Brekel et al (116)
US	25	97	100	35	1	34	0	51	Takeuchi et al.(125)
US	38	96	69	50	2	69	31	34	Danninger et al.(124)
US	132	75	75	82	27	53	18	61	van den Brekel et al.(117)
US	123	96	74	74	3	34	12	62	Sleinkamp et al. (126)
US	138	93	95	79	6	50	3	62	Sleinkamp et al. (127)
USgFNAC	56	89	98	66	8	105	2	41	Knappe et al. (129)
USgFNAC	50	48	100	12	13	36	0	41	Takes et al. [130]
USgFNAC	67	90	100	56	6	29	0	68	van den Brekel et al. (117)
CT	48	81	96	18	4	24	2	46	Haberal et al.(109)
CT	196	88	39	69	9	46	72	40	Curtin et al.(134)
CT	41	95	86	18	1	19	3	46	McGuirt et al.(133)
CT	28	88	100	21	3	7	0	77	Carvalho et al.(135)
CT	48	55	76	15	12	16	5	56	Freire et al.(136)
CT	50	54	92	14	12	35	3	41	Takes et al.(130)
CT	132	83	70	90	18	49	21	61	van den Brekel et al (117)
CT	138	93	66	79	6	35	18	62	Steinkamp et al.(127)
MRI	196	81	48	63	15	57	61	40	Curtin et al.(134)
MRI	12	64	69	7	4	9	4	46	Braams et al.(137)
MRI	132	82	81	86	19	56	13	60	van den Brekel et al.(117)
MRI	27	76	78	7	5	7	2	70	Feiamesser et al.(138)
MRI	81	92	40	93	8	166	250	20	Sigal et al. (128)
MRI-USPIO	81	80	81	81	20	337	19	20	Sigal et al.(128)
MRI-USPIO	11	67	94	28	14	46	3	46	Anzai et al. (139)

a) USPIO: ultra-small particles iron oxide.

b) VP: verdaderos positivos

c) FN: falsos negativos

d) VN: verdaderos negativos

e) FP: falsos positivos

Tabla 85. Comparación entre eco, PAAF ecoguiada, TC y RMN.

Resumen estimaciones de sensibilidad media, especificidad media y probabilidades de Odds Ratio (DOR) desde el modelo bivariado, con el correspondiente intervalos de confianza 95% (IC del 95%)

Modalidad de imagen	Sensibilidad media 95% CI	Especificidad media 95% CI	Mean DOR 95% CI
CT	0.81 (0.68-0.90)	0.76 (0.62-0.87)	14(6.6- 29.7)
US	0.87 (0.76-0.93)	0.86 (0.74-0.93)	40(17.8-90.1)
MRI	0.81 (0.65-0.91)	0.63 (0.43-0.80)	7(3.1-17.8)
USg-PAAF	0.80 (0.57-0.92)	0.98 (0.93-0.997)	260(51.7-1306)
USPI-MRI	0.74 (0.44-0.91)	0.88 (0.66-0.96)	21 (55-78.1)

Tabla 86. Comparación de Sn y Sp de eco, PAAF ecoguiada, TC y RMN.

variabilidad de criterios que se usan en los distintos artículos estudiados, y la especificidad varía de un 69-100%, que creemos que es elevada por la mayor prevalencia de metástasis. En todo el metaanálisis sólo hay un trabajo con resultados semejantes al nuestro, que es el de Danninger¹²⁴.

El TAC y la RMN son las pruebas más extendidas y estandarizadas. Pero además de ser más caras que la ecografía, poseen el problema añadido de las radiaciones ionizantes con el TAC. En el metanálisis advertimos que la sensibilidad del TAC oscila entre 55-95% y la especificidad entre el 39-100%, siendo la prevalencia de metástasis en los trabajos¹¹¹ superior a la nuestra, con sólo dos trabajos^{126,131} con resultados de eficacia diagnóstica semejantes o superior al nuestro. Respecto a la RMN, el metaanálisis ofrece una sensibilidad que oscila entre 64-92% y una especificidad entre 40-81%. La prevalencia de metástasis igualmente es superior a la nuestra con sólo un trabajo¹²⁸ con resultados de eficacia semejantes a los nuestros. La menor sensibilidad y especificidad tanto con TAC como con RMN se debe a que usan criterios de evaluación de la adenopatía puramente morfológicos, considerando metastásicos aquellos ganglios que miden más de 1 cm y/o tienen necrosis en su interior, no teniendo sensibilidad para detectar ganglios menores. Para que esto suceda, tiene que haber transcurrido un tiempo desde la invasión del ganglio por las células tumorales hasta que se produzcan estos cambios importantes en los ganglios^{82,116}. Los criterios que usamos para la evaluación mediante ultrasonidos, no necesitan que los ganglios hayan sufrido estas grandes transformaciones para ser considerados como sospechosos, serían identificados mucho antes que con estas otras pruebas de imagen. Sólo se escapan de la ecografía aquellas adenopatías que pueden tener micrometástasis.

Respecto al PET, sus resultados de sensibilidad son peores, y hay muy poca bibliografía estudiando esta prueba^{108,132,133}. En la Tablas 85 y 86 tomadas de Bondt et al¹¹¹ se presentan los resultados de todos los artículos estudiados y comparados en su metaanálisis, donde se evidencia la utilidad de la ecografía frente a otras pruebas de imagen.

Bondt et al¹¹¹ explican también la necesidad de que para valorar la utilidad de estas pruebas diagnósticas es necesario cuantificar la razón de verosimilitud negativa. Esta prueba es la que nos permite conocer el cambio de la probabilidad pretest de padecer una enfermedad a la probabilidad de padecer esa enfermedad una vez realizada la prueba (postest), y saber, por tanto, que un paciente con N0

clínico cuya probabilidad de tener metástasis subclínicas es del 30%-40% se reduce a una probabilidad posttest de tenerlas de un valor determinado. Según el análisis de decisión, la disección cervical electiva está justificada porque la frecuencia de metástasis ocultas en carcinoma de cavidad oral es superior al 20% en pacientes NO clínico¹¹⁴. Si disminuimos este porcentaje con el uso de la ecografía, lo que se confirmaría con la probabilidad posttest, estaríamos evitando las disecciones cervicales electivas en un gran número de casos. Según Bondt et al¹¹¹., los resultados de razón de verosimilitud se presentan escasamente en los artículos evaluados.

Recientemente se han publicado trabajos sobre la utilidad de la ecografía asociada a la PAAF en el seguimiento de los pacientes con cáncer oral como Wensin⁹¹, Nieuwenhuis^{73,74} y Rodjan¹²³, donde se describen criterios para la selección y realización de la PAAF (tamaño mayor de 3-4 mm, cambio de tamaño en el seguimiento, etc), reportando buenos resultados.

- El estudio de **Wensin et al**⁹¹ (Tabla 84) es el que refiere el mayor número de pacientes de todos los artículos revisados (224 pacientes con cuellos NO clínico), y todos sus pacientes están diagnosticados de carcinoma epidermoide de cavidad oral. Pero lo que hace este trabajo defectuoso es que no aporta ningún resultado en cifras, no nos habla de su sensibilidad ni especificidad. Aunque resulta interesante que ante adenopatías sospechosas, que en su estudio considera a aquellas con diámetro transversal mayor de 5 mm y aspecto heterogéneo, no realiza disección cervical, sino que les practica una PAAF ecoguiada⁹¹.

Por otro lado, el grupo de Nieuwenhuis et al^{73,74} reportan una serie de pacientes muy grande, 161 pacientes, de los cuales 152 son pacientes con carcinoma de cavidad oral. Los resultados son muy positivos para la ecografía y PAAF. A los ganglios que considera sospechosos, que serían aquellos con diámetro transversal mayor de 3 en nivel I y mayor de 4 en el resto de niveles, les realiza una PAAF, presentando una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%. Este autor no realiza disecciones cervicales si la PAAF es negativa, sólo realiza seguimiento, y presenta un control de la enfermedad de un 88%. De hecho no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre la realización de un seguimiento mediante ecografía y la realización de una disección cervical en el control de la enfermedad, e igualmente no encuentra diferencias significativas entre la realización de la ecografía y el ganglio centinela, apuntando además que

éste último es muy poco fiable en el nivel I, debido a la proximidad de la lesión tumoral, que enmascara posibles metástasis^{73,74}.

- Respecto al trabajo de **Rodjan et al**¹²³ (Tabla 84), estos autores presentan un estudio de 81 pacientes con cuello N0 clínico. Este es uno de los pocos estudios que realiza seguimiento de los pacientes estudiados con eco, como en nuestro estudio, aunque nuestro trabajo aporta un mayor número de pacientes. Tienen muy buena sensibilidad (84%), pero ajusta más que nosotros los valores del diámetro transversal disminuyéndolo hasta diámetro 5 mm en el nivel II y 4 mm en el resto de niveles, con lo que se disminuye mucho la especificidad. Lo más interesante de su estudio es que repite la ecografía a sus pacientes cada 3 meses considerando patológicas aquellas adenopatías que aumentan de tamaño más de un 0,07 mm por semana¹²³. A pesar de estos buenos resultados, consideramos que le ecografía y PAAF durante el seguimiento debe demostrar que las metástasis detectadas más tardíamente no tienen repercusión sobre la supervivencia.
- Recientemente se han publicado varios metaanálisis donde se valora la sensibilidad con la técnica del ganglio centinela y se describe que varía entre 84% y 95%¹⁴⁰⁻¹⁴².

6.2. Discusión de nuestros resultados

Nuestro trabajo estudia la información que aporta la ecografía cervical, analizando los diferentes criterios y su combinación, con el objetivo de conseguir una sensibilidad del 90% y una especificidad del 50% en la detección de metástasis subclínicas (hipótesis de trabajo). Hemos evaluado los criterios de forma aislada y asociada, con el fin de cuantificar cómo varía la sensibilidad y la especificidad en función de las distintas combinaciones. Además analizamos otras variables de eficacia diagnóstica tales como el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, la razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa; y además, valoramos el porcentaje de pacientes con metástasis ocultas que se nos escapan (error beta), el porcentaje de pacientes que se operan sin que tengan metástasis cervicales ocultas (error alfa), la exactitud (verdaderos positivos + verdaderos negativos) y aplicamos el nomograma de Fagan a nuestros resultados para estudiar la variación de la probabilidad de tener metástasis pretest a la de tenerla posttest, y saber la

repercusión diagnóstica real que tiene tomar unos criterios u otros. La utilidad de la razón de verosimilitud positiva nos permite en el nomograma de Fagan conocer el cambio de la probabilidad de tener la enfermedad antes de la prueba (probabilidad pretest) a después (probabilidad posttest) cuando la prueba es positiva. La razón de verosimilitud negativa en el nomograma de Fagan nos permite conocer el cambio de la probabilidad de tener la enfermedad antes de la prueba (probabilidad pretest) a después de la prueba si la prueba es negativa (en nuestro caso la probabilidad de no tener metástasis si la ecografía es negativa). El valor de la probabilidad posttest menor al 20% es la que justifica según análisis de decisión el que dejemos a los pacientes sin operar⁹¹.

Las variables ecográficas que han resultado significativas en nuestro análisis univariable han sido:

- ✓ Número de ganglios mayor de 1
- ✓ Existencia de conglomerados
- ✓ Ganglios en niveles múltiples
- ✓ Existencia de ganglios en nivel I
- ✓ Existencia de ganglios en nivel II
- ✓ Diámetro transversal mayor de 6,5 mm
- ✓ Cociente entre diámetro longitudinal y transversal menor de 1,3.

En los estudios revisados de la literatura no hemos encontrado un análisis sobre la relación entre el número de ganglios, localización de los ganglios o agrupación en conglomerados con las metástasis ganglionares.

En nuestro estudio, cuando consideramos como cuellos metastásicos aquellos con más de 1 ganglio en el cuello, el número de ganglios cervicales resulta estadísticamente significativo, y estos pacientes tienen 8,5 veces más riesgo de tener metástasis que aquellos pacientes con 1 o ningún ganglio en el cuello (Tabla 35).

La existencia de conglomerados cervicales (considerando como al menos 3 adenopatías juntas) es una variable estadísticamente significativa para considerar un cuello metastásico frente a un cuello no metastático, ya que estos pacientes tienen 5,89 veces más riesgo de tener metástasis que aquellos que no tienen conglomerados cervicales (Tabla 37). Este dato no ha sido descrito por otros autores. Creemos que el

número de ganglios detectados y su agrupación en conglomerados traducen la reacción linfática a la enfermedad, y por tanto se relaciona con las metástasis.

Los niveles afectados en el mayor número de casos han sido los niveles I, II y III al igual que indican en su estudio Khasbage et al¹⁰⁰ y Ahuja et al⁸⁵. Además es más frecuente encontrar metástasis cuando hay adenopatías en varios niveles ganglionares, que cuando hay ganglios en un solo nivel ganglionar, multiplicando por 16 el riesgo de metástasis según los datos de nuestro estudio (Tabla 42). Hemos comprobado que el nivel que está más frecuentemente afectado es el nivel II, como ya se había descrito en otros artículos¹⁰⁰, y que la existencia de ganglios en niveles I y II se asocia a metástasis cervicales, lo que se explica que son los ganglios más frecuentes de drenaje linfático.

El criterio cualitativo de aspecto comprende características muy variables como la irregularidad contorno, heterogenicidad o irregularidad interna, realce periférico, vascularización periférica o ausencia de hilio. Aunque hemos obtenido muy buenos resultados, una vez sometido a la prueba Kappa de concordancia entre radiólogos, nos ha dado una concordancia muy baja, por lo que hemos desestimado este criterio debido a la falta de reproducibilidad. Aunque algunos autores reportan buenos resultados^{100,109,125-127} valorando el aspecto y la estructura interna de la adenopatía¹⁰⁰, creemos que se debe a que valoran pacientes con ganglios clínicos positivos.

El diámetro longitudinal o mayor es utilizado por dos grupos de autores, Haberal et al¹⁰⁹ y Steinkamp et al^{126,127}, que toman como punto de corte para considerar una adenopatía metastásica aquella que tienen un diámetro longitudinal >10 mm. Aunque nosotros encontramos diferencias significativas en la variable del diámetro mayor ganglionar entre los pacientes con metástasis cervicales y los que no la tienen, nosotros no analizamos este criterio puesto que el área bajo la curva ROC es de 0,61, lo que denota que no hay significación estadística (Figura 47).

El criterio diámetro transversal o diámetro menor es el más utilizado por la inmensa mayoría de los autores^{6,73,74,91,107,108,116,117,123}. Nosotros hemos averiguado que para considerar una adenopatía metastásica el diámetro transversal debe ser mayor de 6,5 mm (Tabla 58), cifra con la que obtenemos la mayor sensibilidad (86,5%), una especificidad del 60,3%, con un valor predictivo positivo del 58,2%, valor predictivo negativo del 87,5%, una razón de verosimilitud positiva de 2,17 y negativa de 0,22 (Tabla 59). En nuestro estudio, el valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud

negativa son altos, lo que nos permite asegurar que las adenopatías que consideramos negativas lo son con una gran probabilidad. Creemos que esto es muy importante si finalmente no realizamos una disección cervical a ese paciente concreto. Otros autores presentan resultados ligeramente superiores a los nuestros con un diámetro transversal mayor de 8¹⁰⁸.

La relación de los diámetros L/T es una variable considerada también por múltiples autores^{109,125-127}, con puntos de corte de $L/T < 2$ para Haberal et al¹⁰⁹ y Steinkamp et al^{126,127}, y de $L/T < 1$ para Takeuchi et al¹²⁵. Sin embargo, nosotros usamos el cociente $L/T < 1,3$. Cuando evaluamos el cociente entre el diámetro longitudinal y transversal menor de 1,3, obtenemos una sensibilidad de 77,5%, una especificidad de 82,8%, un valor predictivo positivo del 73,7%, valor predictivo negativo del 84,2% y una razón de verosimilitud positiva de 4,4 y una razón de verosimilitud negativa de 0,29 (Tabla 65). Obtenemos igualmente muy buenos resultados, mejores que los presentados por Haberal et al¹⁰⁹. Aunque Takeuchi¹²⁵ obtiene mejores resultados que nosotros, su muestra es mucho más pequeña (25 pacientes) y no todos son cánceres de la cavidad oral. En nuestro estudio, consideramos que la sensibilidad es la que nos interesa mejorar para que no se nos escapen los pacientes con metástasis ocultas, que es inferior que la obtenida evaluando el diámetro transversal, aunque mejora la especificidad respecto al parámetro anterior, y seguimos teniendo un valor predictivo negativo muy elevado.

Para mejorar estas cifras, hemos combinado de forma diferente estos dos estadísticos. De esta forma, si para considerar una adenopatía positiva se tienen que cumplir los dos criterios simultáneamente (es decir, diámetro transversal mayor de 6,5 y cociente de diámetro longitudinal y transversal menor de 1,3), la sensibilidad baja hasta 67,6%, pero la especificidad sube hasta un 91,4% con un valor predictivo positivo del 83,3% y un valor predictivo negativo del 81,5%, una razón de verosimilitud positiva de 7,8 y una razón de verosimilitud negativa de 0,35 (Tabla 68). Esta combinación es muy específica, pero si la utilizamos de forma aislada se nos escaparían un gran número de metástasis cervicales ocultas.

La combinación de ambos criterios de forma disyuntiva, es decir con que se cumpla uno se considerara positiva (diámetro transversal mayor de 6,5 mm o cociente entre diámetro longitudinal y transversal menor de 1,3), la sensibilidad nos sube a 94,6% y la especificidad nos baja a un 51,7% con un valor predictivo positivo del 55,6% y un valor predictivo negativo del 93,8%, con una razón de verosimilitud positiva de

1,9 y una razón de verosimilitud negativa de 0,1 (Tabla 71). Estos hallazgos confirman la hipótesis de trabajo del estudio y nos permiten rechazar la hipótesis nula. Además, tras el análisis de estos resultados sí estamos en condiciones de evitar una disección cervical profiláctica, porque solo se nos escaparían un 5,4% de pacientes con metástasis ocultas y reducimos en un 33,7% las disecciones cervicales que se realizan al resto de pacientes que se les interviene el cuello y no tienen metástasis.

En la Tabla IV de la sección de Anexos donde se resumen nuestros resultados, podemos observar que los mejores resultados de sensibilidad y de especificidad los obtenemos combinando los criterios de tamaño de la adenopatía ($T > 6,5$) y de redondez de la adenopatía ($L/T < 1,3$) de forma disyuntiva. Cuando consideramos como una adenopatía metastásica aquella que o es grande o es redondeada, tenemos muy buena sensibilidad (94,6%) y una especificidad del 51,7%, y por tanto cumplimos los objetivos de nuestro estudio. Sólo se nos escapan el 5,4% de pacientes sin operar, con un valor predictivo negativo del 93,8%. Por tanto nos resulta muy fiable no operar a aquellos pacientes que no consideramos con metástasis cervicales y realizar solamente el seguimiento. Con la especificidad del 51,7% reducimos más de un 33% las disecciones cervicales en los pacientes que no lo necesitan. Además después de hacer el nomograma de Fagan (Figura 56) pasamos de una probabilidad pretest de tener metástasis del 38%, a una probabilidad posttest de tener metástasis ocultas del 5%.

Cuando asociamos los criterios de tamaño y redondez de forma asociativa y consideramos una adenopatía metastásica aquella que es redonda y grande ($T > 6,5$ y $L/T < 1,3$), tenemos muy buena especificidad (91,4%) pero baja considerablemente la sensibilidad a 67,6%, dejando un 33,4% de los pacientes con metástasis sin operar.

Nuestro trabajo tiene como novedoso respecto a otros trabajos publicados, que hemos realizado un estudio multivariable con todos los criterios que hemos estudiado de forma univariable, y que han sido estadísticamente significativos (grado diferenciación tumoral, número de ganglios > 3 , $T > 6,5$ mm, $L/T < 1,3$, $T > 6,5$ y $L/T < 1,3$, conglomerados, nivel ganglionar múltiple, nivel I y nivel II). Con nuestro modelo multivariable hemos obtenido una sensibilidad de 89,2%, una especificidad de 82,8% y un porcentaje de acierto del 85,3% (Tabla 82), lo que significa que se nos escapan sólo el 10,8% de pacientes con metástasis ocultas, y sólo provocamos una DC no necesaria al 17,2% de los pacientes. La curva ROC (Figura 60) delimita un área de 0,925 con significación ($P = 0,000$) y la odds ratio diagnóstica (cociente RVP/RVN) es

de 51, que se encuentra dentro de la que presenta Bond et al¹¹¹ en su metanálisis para la ecografía. Al aplicar nuestros resultados al nomograma de Fagan disminuimos la probabilidad pretest de metástasis ocultas en cuellos negativos a un 3,5% en el posttest, siendo este porcentaje asumible y evitando así la realización de la disección cervical profiláctica.

Estos resultados nos permitirían recomendar no realizar una disección cervical de forma electiva en el cáncer oral N0, debido a la disminución sustancial del porcentaje de metástasis ocultas en los carcinomas epidermoides de cavidad oral, obteniendo con el análisis multivariable una sensibilidad y una especificidad muy favorable y extrapolable a la clínica habitual.

6.3. Fortalezas y limitaciones del estudio. Consideraciones de futuro

Las principales fortalezas de nuestro estudio se cimentan fundamentalmente en que ha sido realizado siguiendo las recomendaciones metodológicas publicadas en trabajos sobre métodos de diagnóstico⁹⁶⁻⁹⁹. Los pacientes de nuestra serie constituyen una muestra representativa de la población donde se aplicaría el test que hemos estudiados (pacientes con cáncer oral sin metástasis cervicales clínicas). El *gold standard* utilizado para comparar los criterios diagnósticos es la anatomía patológica definitiva de la disección cervical al que asociamos el seguimiento del paciente permitiéndonos detectar todas las metástasis. Los resultados diagnósticos los obtenemos de forma ciega, ya que el radiólogo desconocía los resultados del *gold standard*, y para aquellas variables que consideramos con dudosa concordancia, hemos realizado el test kappa. El cálculo del tamaño de muestra se realizó en función de los objetivos de eficacia diagnósticas y para ello, consideramos todas las posibles variables de eficacia diagnóstica (SN, SP, VPP, VPN, RVP, RVN). Los criterios cuantitativos se valoraron mediante curvas ROC y se seleccionan los puntos de corte según nuestros objetivos. Mediante las razones de verosimilitud traducimos su utilidad clínica al cuantificar la cantidad de información que aporta y el cambio de probabilidad pretest a posttest, y finalmente realizamos un análisis multivariable. Las razones de verosimilitud aportan información clínica útil para ver cuánto hemos

mejorado nuestra información de antes de la prueba a después de la prueba y tener presente el nivel de error que mantenemos frente a otras variables de eficacia diagnóstica que también valoran y cuantifican todas las casillas de la tablas de contingencia, integrando los errores (falsos positivos y falsos negativos) en su operación, tales como la exactitud o la odds ratio diagnóstica (RVP/RVN). Finalmente, queremos resalta que describimos nuestro método de estudio con detalle para poder permitir su réplica, de tal forma que podemos reproducir el test y sus resultados en nuestro ámbito de trabajo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como:

1. Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva sin selección aleatoria. Creemos que la selección aleatoria es difícil ya que es complicado disponer de una muestra suficiente. En cualquier caso, dicha selección se ha realizado de forma rigurosa siguiendo unos criterios de inclusión bien definidos y prefijados. Además, el diseño observacional en nuestro estudio permite estudiar una serie amplia de pacientes para medir el valor de la ecografía y la DC sin concurrir en el problemas de índole ético, como tendría un ensayo clínico randomizado. Este diseño nos ha permitido realizar un estudio con un seguimiento amplio durante un buen número de años con un coste económico pequeño, que no precisó financiación.

2. Pero del mismo modo, el carácter observacional del estudio representa otra limitación intrínseca, habida cuenta que no hemos comparados grupos de estudio con asignación aleatoria del método diagnóstico, y en consecuencia, de la indicación terapéutica, lo cual impide establecer una relación causal. En este sentido, pensamos que sería necesario en un futuro poder confirmar dichos resultados con otros estudios adecuadamente diseñados y controlados, valorando el efecto clínico-terapéutico.

3. Solo hemos realizado análisis de concordancia de los criterios cualitativos, lo que puede reducir la reproducibilidad y aplicabilidad del estudio. Aunque consideramos que los criterios no cualitativos que hemos utilizado son objetivos y fácilmente reproducibles.

4. Nuestros resultados son analizados por cada cuello y no por cada ganglio, lo que puede disminuir la validez interna al no tener certeza de que el ganglio que cumpla el criterio ecográfico, sea el ganglio histológico positivo en el informe de anatomía patológica definitivo.

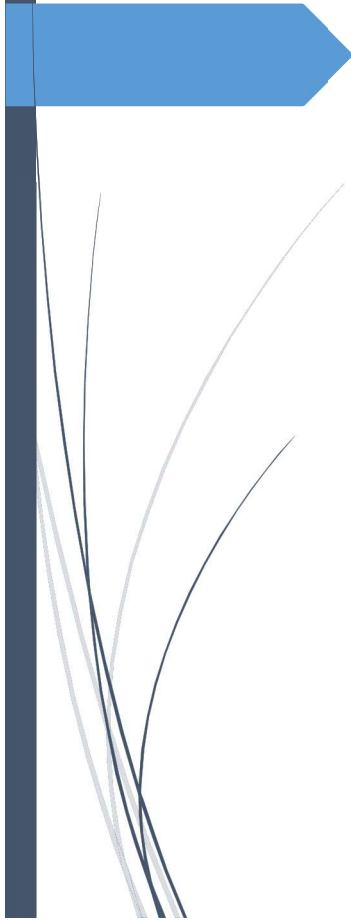
Dos trabajos recientemente publicados^{143,144} confirman que el debate sobre la disección cervical electiva y la vigilancia del cuello persiste hoy en día, y ambos

coinciden en la necesidad de poder diferenciar los pacientes con alto riesgo de presentar metástasis ocultas de aquellos de bajo riesgo. En este sentido, creemos que nuestro estudio aporta conocimiento a esta discusión y demuestra que determinados criterios de la ecografía permiten detectar las adenopatías metastásicas subclínicas con alto nivel de sensibilidad y aceptable de especificidad.

Coincidimos con Bondt et al¹¹¹ que la evaluación de pruebas diagnósticas debe dirigirse a los pacientes donde será aplicada en la práctica clínica diaria, es decir, a pacientes con cuellos N0 clínicos, donde ayudará a la decisión terapéutica dependiendo de su eficacia, del objetivo buscado y del error que aceptamos. En nuestros pacientes, el objetivo fundamental es descartar metástasis ocultas sin que se nos escapen pacientes sin operar que deberían haberse operado. Desde esa perspectiva, se ha propuesto que se puede realizar un manejo conservador o con seguimiento si la probabilidad de metástasis ocultas es menor del 20%⁹¹, es decir que la probabilidad posttest de tener metástasis ocultas sea menor del 20%.

Las ventajas de la ecografía y los resultados de nuestro estudio nos permiten afirmar que en el futuro próximo se ampliará su uso e indicaciones dentro del campo de la oncología oral para evaluación del grosor tumoral¹¹⁸ y asociada a la PAAF en el diagnóstico inicial y seguimiento de los paciente^{74,91}, y su eficacia podrá ser mejorada en el futuro mediante el uso rutinario de contrastes o con la sonoelastografía¹⁴⁵⁻¹⁴⁸.

VII CONCLUSIONES



1 La ecografía aporta una información abundante y válida en cuanto al número, morfología y localización de los ganglios cervicales en los pacientes con cáncer oral con cuello N0, y ofrece datos que se correlacionan con las metástasis subclínicas.

2 Los criterios morfológicos ecográficos de malignidad eficaces para la detección de metástasis cervicales han sido: la dimensión transversa mayor y el cociente de la dimensión longitudinal mayor y transversa mayor (longitud/transversa). Otros criterios tales como la vascularización o heterogenicidad no han resultado útiles por falta de concordancia.

3 En base a los objetivos de sensibilidad y especificidad proyectados, las curvas ROC han detectado como criterios cuantitativos los siguientes puntos de corte de mayor eficacia: detección de más de un ganglio, dimensión transversa $>6,5\text{mm}$ y relación longitud/transversa $<1,3$.

4 Los criterios ecográficos asociados con las metástasis que presentaron significación estadística fueron: número de ganglios (0-1 vs. 2 o más), $T > 6,5\text{mm}$, $L/T < 1,3$, existencia de conglomerados, nivel ganglionar múltiple, ganglios en nivel I y en nivel II.

5 Los criterios ecográficos asociados estadísticamente de forma significativa con la presencia de adenopatías con metástasis y que nos permiten operar el 90% de las metástasis y reducir el 50% las disecciones cervicales en cuellos sanos son: existencia de conglomerados, $T > 6,5\text{mm}$ y $L/T < 1,3$, lo que confirma la hipótesis de trabajo de nuestro estudio.

6 En el análisis multivariable mediante regresión logística, detectamos que los criterios más significativos y con mayor riesgo son $T > 6,5\text{mm}$ y $L/T < 1,3$, seguido de ganglios en nivel II y de cáncer moderado-pobrementemente diferenciado, con lo que reducimos la probabilidad posttest de metástasis cervicales ocultas en los que no cumplan el modelo al 3,5%.

7 Los resultados de nuestro estudio sugieren que se debe realizar una disección cervical profiláctica en cualquier ganglio cervical que tenga un diámetro trasverso $>6,5\text{mm}$ y un cociente $L/T < 1,3$, si se detecta un ganglio en nivel II cervical con un solo criterio morfológico ($T > 6,5$ o $L/T < 1,3$) o si el cáncer se clasifica como moderado-pobrementemente diferenciado con un criterio morfológico ($T > 6,5$ o $L/T < 1,3$). Con estos parámetros, podemos reducir en un 33,7% las disecciones cervicales profilácticas innecesarias realizadas en pacientes N0p y solo se dejarían de intervenir un 5,4% de pacientes con metástasis ocultas.

VIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins CK. Patología estructural y funcional.vol.1 cap.6 Mcgraw-hill-interamericana de España. 1990.
2. Robbins CK. Patología estructural y funcional. vol. 2, cap. 17. Mcgraw.hill-interamericana de España. 1990.
3. Munck E, Cwitkovic E, Piekarski J. Computed tomographic density of metastatic lymph nodes as a treatment-related prognostic factor in advanced head and neck cancer. Journal of the national cancer Institute. 1991,83(8):569-575.
4. Davis RK, Davis K, Stoker K. Prognostic indicators in head and neck cancer in patients receiving combined therapy. Arch Otolaryngol head neck surg. 1989,115(12):1443-1446.
5. Pitman K, Johnson J, Myers E. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. Arch Otolaryngol head neck surg. 1997.123(9):917-22.
6. Hodder SC, Evans RM, Patton DW. Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. British journal of oral and maxillofacial surgery. 2000.38(5):430-436.
7. Bermudo Añino L. Atlas de cirugía oral. 2001.Instituto Lacer de salud buco-dental Lacer S.A.
8. Stoeckli SJ. Sentinel Node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2007;117:1539-1551.
9. García Marín F, García-Rozado González A, Cebrián Carretero JL et al. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Editorial: GlaxoSmithKline, Madrid. Año: 2006. (ISBN 84-690-0011-X).

10. Infante P, García JA, Hernández JM, García A. Citología por Punción Aspirativa con Aguja Fina en tumoraciones de Cabeza y Cuello. Archivos de Odontoestomatología. 1993;9:11-6.
11. European Society for Medical Oncology 2003. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup of squamous cell carcinoma of the head and neck. Annals of Oncology 2003;14:1014-5.
12. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the head and neck. Annals of Oncology 2003;14:1014-5.
13. Fritz A, Percy C, Jack A et al. WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3ª Ed. Geneve: WHO, 2000.
14. Sobin LH, Wittekind CH. Internacional Union Against Cancer. TNM Clasificación de los Tumores Malignos. 5th Ed. Pulso Ediciones, 2001.
15. Beahrs OH, Henson De, Hutter RVP. American Joint Committee for Cancer Stating and End Results Reporting Manual for Stating of Cancer. 4th Ed. Philadelphia, PA, Lippincot, 1992.
16. American Joint Committee on Cancer. Lip and Oral Cavity. In: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer: 2010; 29-35.
17. Flemming ID, Cooper JS, Henson DE et al. American Joint Commitee on Cancer. Cancer Stating Manual 5th Ed. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997.
18. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.
19. Shklar G. Capítulo 1: Microscopic Pathology of oral cancer 9-19. En: Oral Cancer. Ed: WB Saunders Company. Philadelphia, 1984.

20. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and Neck cancers.
Version 2.2013. NCCN.org.
21. Leon X, Quer M, Orus C et al. Distant Metastases in Head and Neck Cancer Patients who Achieved Locoregional Control. *Head Neck*, 2000; 22: 680-6.
22. Shah J. Head and neck surgery and oncology. Third edition, 2003. Mosby-Elsevier science
23. Pastor Gaitán P, et al. Cáncer de cabeza y cuello: proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Conserjería de Salud; 2011. WE 707.
24. Kalavrezos N, Bhandari R. Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer. *Oral Oncology*. 2010; 46: 429-32.
25. Bessell A, Glenny AM, Furness S et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment[Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2011. Oxford: Update Software.
26. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Guías de Práctica Clínica en Cáncer en Cataluña: OncoGuía de orofaringe. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2004. OG04/2004.
27. Gross ND, Lee NY, Okuno S et al. Treatment of early (stage I and II) head and neck cancer: The oral cavity. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [actualizada en noviembre de 2013; acceso 13 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
28. García Marín F, García-Rozado González A, Cebrián Carretero JL et al. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Madrid: GlaxoSmithKline; 2006.
29. Pastor Gaitán P, Pineda Pineda MD, Abrio Odriozola MV, Núñez Aguilar J. Carcinomas de cabeza y cuello. *Medicine*. 2004; 9(24):1541-1549.

30. Furness S, Glenny AM, Worthington HV et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. [Cochrane review]. En: The Cochrane Library, Issue 4, 2011. Oxford: Update Software.
31. Christensen A, Kristensen E, Therkildsen MH et al. Ten-year retrospective study of head and neck carcinoma in situ: incidence, treatment, and clinical outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 116(2): 174-8.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006. SIGN Publication No. 90.
33. Pfister DJ, Ang KK, Brizel D et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN GuidelinesTM): Head and neck cancers, version 2. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network. 2011.
34. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Parameters of Care: Clinical Practice Guidelines for Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS ParCare 2012). Reconstructive surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 70 (Suppl 3): e272-309.
35. Fidalgo F, Redondo A, Dean A. Disección ganglionar cervical. Educación Médica Continua. Manual Cirugía Plástica. Sociedad Española de Cirugía Plástica y Reparadora. Versión online 2005, tema 37.
36. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-90.
37. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-5.

38. Crile G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906; 22: 1780-6.
39. Martin HE, De Valle B, Ehrlich H. Neck dissection. *Cancer* 1951; 4: 441-9.
40. Medina JE. A rational classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100: 169-76.
41. Ferlito A, Gavilan J, Buckley JG et al. Functional neck dissection: Fact and fiction. *Head Neck* 2001; 23:804-8.
42. Suarez O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaring* 1963; 23: 83-99.
43. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76: 975-87.
44. Ferlito A, Rinaldo A, Suarez O. Often-forgotten father of functional neck dissection. *Laryngoscope* 2004; 114: 1177-8.
45. Muzaffar K. Therapeutic selective neck dissection: A 25-year review. *Laryngoscope* 2003; 113: 1460-5.
46. Gavilan C, Blanco A, Suarez C. El vaciamiento funcional-radical cérvico ganglionar. Anatomía quirúrgica, técnica y resultados. *Acta Otorinolaringol Iber Am* 1972; 23: 703-817.
47. Lassaleta L, Garcia-pallares M, Morera E et al. Functional neck dissection for the clinically negative neck: effectiveness and controversies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 169-73.
48. Brockstein BE, Stenson KM, Song S. Overview of treatment for head and neck cancer. UpToDate. 2015. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [actualizada en enero de 2015; acceso 13 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

49. Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 (Suppl 4):121-2.
50. Esteban F, Menoyo A, Abrante A. Critical analysis of robotic surgery for laryngeal tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014; 65(6):3 65-72.
51. Unetsubo T, Matsuzaki H, Takemoto M, et al. High-doserate brachytherapy using molds for lip and oral cavity tumors. *Radiat Oncol.* 2015; 10(1):81.
52. Battoo AJ, Hedne N, Ahmad SZ et al. Selective neck dissection is effective in N1/N2 nodal stage oral cavity squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71(3): 636-43.
53. Sarode SC, Sarode GS. Is oral cancer unique in terms of chemotherapeutic and targeted drug metabolism? *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73(1): 4-6.
54. Pianka A, Knösel T, Probst FA et al. Vascular endothelial growth factor receptor isoforms: are they present in oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(5): 897-904.
55. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE et al. Does the negative node count affect disease free survival in early-stage oral cavity cancer? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(11):2473-5.
56. Rigual N, Loree T, Frustino J et al. Sentinel node biopsy in lieu of neck dissection for staging oral cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139(8): 779-82.
57. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N et al. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):320-4.

58. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 1980 Jul 15;46(2):386-90.
59. Fakih AR, Rao RS, Patel AR. Prophylactic neck dissection in squamous cell carcinoma of oral tongue: a prospective randomized study. *Semin Surg Oncol*. 1989;5(5):327-30.
60. Kligerman J, Lima RA, Soares JR et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):391-4.
61. Yuen AP, Ho CM, Chow TL et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck*. 2009 Jun;31(6):765-72
62. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print]
63. Amit M, Yen TC, Liao CT et al. Improvement in Survival of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancer*. 2013; 119(24):4242-8.
64. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol*. Mar 2009;19(3):634-42
65. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jun 2009;266(6):787-93.

66. Kurien G, Hu J, Harris J et al. Cost-effectiveness of positron emission tomography/computed tomography in the management of advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Dec 2011;40(6):468-72.
67. van den Brekel MW. Lymph node metastases: CT and MRI. *Eur J Radiol.* Mar 2000;33(3):230-8.
68. de Bondt BJ, Stokroos R, Casselman JW et al. Clinical impact of short tau inversion recovery MRI on staging and management in patients with cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck.* Jul 2009;31(7):928-37.
69. Verhappen MH, Pouwels PJ, Ljumanovic R et al. Diffusion-Weighted MR Imaging in Head and Neck Cancer: Comparison between Half-Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin-Echo and EPI Techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* Aug 2012;33(7):1239-46.
70. Chen ZW, Zhu LJ, Hou QY et al. Clinical application of positron-emission tomography for the identification of cervical nodal metastases of head and neck cancer compared with CT or MRI and clinical palpation. *Dec 2008;43(12):705-8.*
71. Liao CT, Fan KH, Lin CY et al. Impact of a second FDG PET scan before adjuvant therapy for the early detection of residual/relapsing tumours in high-risk patients with oral cavity cancer and pathological extracapsular spread. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jun;39(6):944-55
72. Manual de Cirugía oral y maxilofacial, 2ª edición, tomo II, capítulo 30. 2004. Sociedad Española de cirugía oral y maxillofacial.
73. Nieuwenhuis E, Colnot D, Pijpers H et al Lymphoscintigraphy and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of sentinel lymph nodes in

- head and neck cancer patients. Recent results in cancer research. Recent result in cancer research. 2000. 157: 206-17.
74. Nieuwenhuis E, Castelijns J, Pijpers R et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?. *Head and Neck*. 2002, 24 (3), 282-289.
75. Mercado V, Gómez G. Vaciamiento cervical desde una perspectiva general. *Rev otorrinolaringol Cir Cabeza cuello*. 2005.65:123-129.
76. Yusa H, Yoshida H, Iwasa S et al. Ultrasonographic assessment for response to radiochemotherapy of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancer: usefulness of grey-scale and color Doppler sonography. *Ultrasound in med and boil*. 2000,26(7):1081-1087.
77. Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P et al. Sonography of soft tissue masses of the neck. *Journal of clinical ultrasound*. 2002. July/august.Vol 30 (6):356-373.
78. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *European Journal of Radiology*. 2006.(58) 345-359.
79. Fakih A, Rao RS, Borges A, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am j Surg*. 1989.158 (4):309-313.
80. Oeppen RS, Gibson D, Brennan PA. An update on the use of ultrasound imaging in oral and maxillofacial surgery. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010. (48) 412-418.
81. Borgstein PJ, Meijer S. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*.1998. November; 228(5):720-3.

82. Yusa H, Yoshida H, Ueno E, Ultrasonographic criteria for diagnosis of cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Journal oral maxillofacial surgery*. 1999;57(1):41-44.
83. Lam TK, Uren R, Scolyer R et al. False-negative sentinel node biopsy because of obstruction of lymphatics by metastatic melanoma: the value of ultrasound in conjunction with preoperative lymphoscintigraphy. *Melanoma Res*. 2009;19:94-99.
84. Frerich B, Förster M, Schiefke F et al. Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity. A single center experience. *Journal of surgical oncology*. 2007;95:97-105.
85. Ahuja A, Ying M, Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *British journal and maxillofacial surgery*. 2000;38(5):451-459.
86. López Pizaro VM. Factores pronósticos del carcinoma epidermoide de cavidad oral :Análisis multivariante. V.M. López Pizaro. *Revista Española de cirugía oral y maxilofacial*.1999.21(2):59-70.
87. Saiz Bustillo R, Corchero Martin G et al .Carcinoma oral de células escamosas. Parámetros citométricos de interés pronóstico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* . 2005;10:462-7.
88. Caribé Gomes F et al. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cancer oral. *Med Oral* 2003;8:178-87.
89. Kaneoya A, Hasegawa S, Tanaka Y, et al Quantitative analysis of invasive front in tongue cancer using ultrasonography. *American association of oral and maxillofacial surgeons*.2009.67:40-46.

90. Mark Taylor S, Drover C, MacEachern R, et al. Is preoperative ultrasonography accurate in measuring tumor thickness and predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancer? *Oral oncology*. 2010;46:38-41.
91. Wensing BM, Merks MAW, De Wilde PC, et al. Assessment of preoperative ultrasonography of the neck and elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2010.46,87-91.
92. Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngologica italic*.2007; 27:113-117.
93. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral oncology*.2008.44,31-36.
94. Tanuja T and colls. Expression of Bcl-2 and Bax in chewing tobacco-induced oral cancers and oral lesions from India. *Pathology Oncology Research* 2002,8;2:109-14.
95. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol head and neck surg*.2002.vol128.july.751-758.
96. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*, 1995, 274(8) :645-651.
97. Hernandez-Aguado I, Ramos JM, Porta M et al. La investigación sobre pruebas diagnósticas. *Rev. Clin. Esp*. 1999, 199(11):748-752.
98. Jaeschke R, Gordon H, Guyatt MD et al. Guías para usuarios de la literatura médica III. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. B. ¿Cuáles

- son los resultados?¿me ayudarán en la asistencia a mis pacientes? JAMA. 1994, 271:703-707.
99. Alvarez-Caceres R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. 2007. Ediciones Díaz de Santos.
100. Dangore-Khasbage S, Degwekar SS, Bhowate RR et al. Utility of color Doppler ultrasound in evaluating the status of cervical lymph nodes in oral cancer. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology.2009.vol 108,2:255-263.
101. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity cancer. Cancer. 1980. 46(2): 386-390.
102. Koischwitz D, Gritzmann N. Ultrasound of the neck. Radiologic clinics of northamerica. 2000.38; (5):1029-1045.
103. Liuzzi J, Estanga N, Nuñez C et al. Factores pronósticos en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral. 2007.Rev venez oncol.vol19 no.2 129-134.
104. Hodges S, Williams MD, Moody AB et al. Ultrasound-guided core biopsy for investigation of cervical lymph node: chronic lymphocytic leukaemia and metastatic squamous cell carcinoma. British Journal of oral and maxillofacial surgery. 2010.48:46-47.
105. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, et al. Staging N0 oral cancer: Lymphoscintigraphy and conventional imaging. Acta Radiol. 2005.46:492-496.
106. Ashraf M , Biswas J, Jha J, et al. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography imaging in staging

- of neck metastases in head and neck squamous cell cancer in an Indian setup. *Int J. Clin Oncol.* 2011. June,16:227-331.
107. Hayashi T, Ito J, Taira S, et al. The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 2003; 96:112-7.
108. Stuckensen T, Kovacs A, Adams S, Baum R. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *Journal of Cranio-maxillofacial surgery.* 2000, 28 (6):319-324.
109. Haberal I, Çelik H, Goçmen H, et al. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: Palpation, ultrasonography, or computed tomography? *American Academy of otolaryngology-head and neck surgery foundation.* 2004, 130 (2):197-201.
110. Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *American journal radiology.* 2005, 184:1691-1699.
111. Bondt RBJ, Nelemans PJ, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a metaanalysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *European journal of radiology.* 2007.64:266-272.
112. Wakasugi-sato N, Kodama M, Matsuo K, et al. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. *Int Journal of dentistry.* 2010.february.1-10.
113. Wakasugi-sato N, Wakasugi T, Oda M, et al. Clinical significance of ultrasonographic examination including detection of thyroid gland diseases when surveying cervical lymph nodes in subjects with oral squamous cell

- carcinoma. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod. 2010.109:e78-e85.
114. Wing Yuen AP, Yin Lam K, Lam AC, et al. Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma. Am. J. Surg.1999;177:90-92.
115. Gallegos JF, Ortiz AL, Rojas S, et al. Factores pronósticos en cáncer de boca. Acta médica Grupo Angeles. 2010. Volumen 8 nº2, abril-junio. 88-94.
116. van der Brekel MWM, Castelijns JA, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993.250;11-17.
117. van der Brekel MWM, Castelijns JA. Multidisciplinary symposium: head & neck cancer. What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck. Cancer imaging. 2005.5: S41-S49.
118. Lodder WL, Teertstra HJ, van der Brekel MWM, et al. Tumor thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. Eur. Radiol.2011.21:98-106.
119. Whitehouse PA, Baber Y, Brown G, et al. The use of ultrasound by breast surgeons in outpatients: an accurate extension of clinical diagnosis. European journal of surgical oncology. 2001. 27:611-616.
120. Yamane M, ishii J, Izumo T, et al. Noninvasive quantitative assessment of oral tongue cancer by intraoral ultrasonography. Head and Neck.2007. 29:307-314.
121. Röper B, Nüse N, Busch R, et al. Tissue characterization of locoregionally advanced head-and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) using quantified

- ultrasonography: a prospective phase II study on prognostic relevance. Radiotherapy and oncology. 2007,85: 48-57.
122. Testori A, Lazzaro G, Baldini F, et al. The role of ultrasound of sentinel nodes in the pre- and post-operative evaluation of stage I melanoma patients. Melanoma Res. 2005.jun;15(3):191-198.
123. Rodjan F, de Bree R, Weijs J, et al. Refinement of selection criteria to perform ultrasound guided aspiration cytology during follow-up in patients with early staged oral cavity carcinoma and initially cN0 necks. Oral oncology. 2011.47:391-394.
124. Danninger R, Posawetz W, Humer U, et al. Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases: conception and results of a histopathological exploration. Laryngorhinootologie. 1999.78(3):144-9.
125. Takeuchi Y, Suzuki H, Omura K, et al. Differential diagnosis of cervical lymph nodes in head and neck cancer by ultrasonography. Auris Nasus Larynx. 1999. 26:331-336.
126. Steinkamp HJ, Mathe F, Treisch J, et al. A histologically controlled study of the value of sonography and palpation for the detection and exclusion of neck lymph node enlargements and metastases. Aktuelle Radiolo. 1991. 1;(6):312-8.
127. Steinkamp HJ, Zwicker C, Langer M, et al. Reactive enlargement of cervical lymph nodes and cervical lymph node metastases: sonography (M/Q quotient) and computed tomography. Aktuelle Radiol. 1992. 2(4) :188-95.
128. Sigal R, Vogl T, Casselman J, et al. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall

- superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR)-results of a phase-III multicentre clinical trial. *Eur Radiol.* 2002;12(5):1104-13.
129. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head neck surg.* 2000;126(9):1091-6.
130. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(5):1027-32.
131. McGuirt WF, Williams III DW, Keyes Jr JW, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. 1995; 105(4Pt 1):373-5.
132. Brouwer J, de Bree R, Comans EF et al. Positron emission tomography [18F] fluorodeoxyglucose (FDGPET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(9) :479-483.
133. McGuirt WF, Williams III DW, Keyes Jr JW, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope*, 1995;105(4pt1) :373-375.
134. Curtis HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998;207(1):123-30.
135. Carvalho P, Badwin D, carter R, et al. Accuracy of CT in detecting squamous carcinoma metastases in cervical lymph nodes. *Clin Radiol* 1991;44(2):79-81.
136. Freire AR, Lima EN, Almeida OP et al. Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic

- drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;269(3):148-52.
137. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *Nucl Med* 1995;36(2):211-16.
138. Feinmesser R, Freeman JL, Noyek AM, et al. MRI and neck metastases: a clinical, radiological, pathological correlative study. *J Otolaryngol* 1990;19(2):136-40.
139. Anzai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, et al. Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Radiology* 1994;192(3):709-15.
140. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, et al. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Head Neck*. 2015 Jan;37(1):127-33.
141. Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Jul;270(7):2115-22.
142. Govers TM, Hannink G, Merks MA, et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol*. 2013 Aug;49(8):726-32.
143. Feng Z, Nan Li J, Zhen Li C, et al. Elective neck dissection versus observation in the management of early tongue carcinoma with clinically node-negative neck: a retrospective study of 229 cases. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*. 2014;42:806-810.

144. Kelner N, Vartanian JG, Lopes pinto CA, et al. Does elective neck dissection in T1/T2 carcinoma of the oral tongue and floor of the mouth influence recurrence and survival rates? British journal of oral and maxillofacial surgery. 2014. 52:590-597.
145. Lurie DM, Seguin B, Scheider PD, et al. Contrast-assisted ultrasound for sentinel lymph node detection in spontaneously arising canine head and neck tumors. Investigative radiology, vol .41,Nº4,april2006. 415-421.
146. Curry JM, Bloedon E, Malloy KM, et al. Ultrasound-guided contrast-enhanced sentinel node biopsy of the head and neck in a porcine model. Otolaryngology-head and neck surgery. 2007; 137,735-741.
147. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography initial experience. Radiology.2007.April,vol.243,(1),258-267.
148. Nazarian LN. Science to practice: can sonoelastography enable reliable differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes? Radiology. 2007. April. Vol243:(1).1-2.

IX

ANEXOS

- ✓ **TABLA I.** Características de los pacientes y tumorales.
- ✓ **TABLA II.** Descriptivo de los hallazgos ecográficos.
- ✓ **TABLA III.** Significación estadística de las variables clínicas y ecográficas estudiando la comparación y distribución de cada una de las variables, y su eficacia diagnóstica.
- ✓ **TABLA IV.** Datos del estudio uni/multivariable considerando Sn, Sp, VPP+, VPN-, RV+ y RV-.

TABLA I

PACIENTES	Edad	Sexo	Localización	Tumor	Grado de diferenciación	Tratamiento	Seguimiento vivos	Seguimiento vivos N0p	Seguimiento N0p	Metástasis
1	60	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses	84 meses	84 meses	
2	62	M	Suelo boca	T1	Bien diferenciado	Extirpación	84 meses	84 meses	84 meses	
3	68	H	Mucosa yugal	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			1
4	65	H	Lengua	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			2
5	62	M	Trígono	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			2
6	80	H	Suelo boca	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento			12 meses	
7	56	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	84 meses	84 meses	84 meses	
8	55	H	Trígono	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			1
9	68	M	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	84 meses	84 meses	84 meses	
10	60	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	84 meses	84 meses	84 meses	
11	48	M	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	84 meses	84 meses	84 meses	
12	45	M	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			3
13	62	M	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses	84 meses	84 meses	
14	73	M	Lengua	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			2
15	64	M	Lengua	T3	Pobre diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			1
16	62	M	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses	84 meses	84 meses	
17	67	H	Encía mandibular	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses	84 meses	84 meses	
18	49	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	84 meses			3
19	51	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses	84 meses	84 meses	
20	62	H	Encía mandibular	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses	84 meses	84 meses	
21	75	M	Encía mandibular	T1	Bien diferenciado	Extirpación	80 meses	80 meses	80 meses	
22	49	H	Trígono	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses			1
23	62	H	Orofaringe	T1	Bien diferenciado	Extirpación	80 meses	80 meses	80 meses	
24	52	H	Lengua	T3	Pobre diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses			3
25	69	M	Trígono	T1	Bien diferenciado	Extirpación	80 meses	80 meses	80 meses	
26	77	H	Lengua	T1	Pobre diferenciado	Extirpación+vaciamento			20 meses	
27	61	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses			3
28	55	H	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses	80 meses	80 meses	
29	57	H	Trígono	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses			1
30	78	H	Orofaringe	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses			1
31	83	M	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses	80 meses	80 meses	
32	63	M	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	80 meses			1
33	30	H	Lengua	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamento	80 meses	80 meses	80 meses	

34	68	H	Suelo boca	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	80 meses			1
35	71	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	70 meses	70 meses	70 meses	
36	58	H	Trígono	T1	Pobre diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			2
37	51	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	70 meses	70 meses	70 meses	
38	85	M	Encía mandibular	T1	Moderado diferenciado	Extirpación	70 meses			1
39	64	H	Encía maxilar	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses	70 meses	70 meses	
40	61	H	Mucosa yugal	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			3
41	59	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			1
42	58	M	Trígono	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses	70 meses	70 meses	
43	62	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			2
44	57	M	Suelo boca	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			3
45	59	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	70 meses	70 meses	70 meses	
46	49	H	Suelo boca	T1	Bien diferenciado	Extirpación	70 meses	70 meses	70 meses	
47	53	M	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			4
48	70	H	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses	70 meses	70 meses	
49	61	M	Encía mandibular	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	70 meses			1
50	60	H	Suelo boca	T1	Bien diferenciado	Extirpación	70 meses	70 meses	70 meses	
51	66	H	Suelo boca	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses	70 meses	70 meses	
52	71	H	Lengua	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses			1
53	75	H	Lengua	T2	Pobre diferenciado	Extirpación+ vaciamiento				2
54	49	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses			2
55	52	M	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	60 meses	60 meses	60 meses	
56	62	H	Labio inferior	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses	60 meses	60 meses	
57	63	H	Trígono	T2	Bien diferenciado	Extirpación	60 meses	60 meses	60 meses	
58	48	H	Trígono	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses	60 meses	60 meses	
59	57	H	Suelo boca	T3	Pobre diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses			3
60	59	H	Lengua	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses			2
61	45	M	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	60 meses	60 meses	60 meses	
62	38	H	Suelo boca	T1	Moderado diferenciado	Extirpación	60 meses			1
63	72	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	60 meses	60 meses	60 meses	
64	66	H	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses	50 meses	50 meses	
65	68	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses	50 meses	50 meses	
66	63	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses			2
67	55	H	Lengua	T3	Moderado diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses	50 meses	50 meses	
68	57	M	Trígono	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses			2
69	59	H	Encía mandibular	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses	50 meses	50 meses	
70	48	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses	50 meses	50 meses	
71	40	M	Lengua	T2	Pobre diferenciado	Extirpación+ vaciamiento	50 meses			3
72	62	H	Suelo boca	T1	Moderado diferenciado	Extirpación	50 meses			1

73	60	H	Lengua	T1	Bien diferenciado	Extirpación	40meses	50 meses	50 meses	
74	71	H	Lengua	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamiento	40 meses	40 meses	40 meses	
75	58	H	Lengua	T3	Pobre diferenciado	Extirpación+vaciamiento			3 meses	
76	63	H	Suelo boca	T3	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamiento	40 meses			1
77	59	H	Suelo boca	T1	Bien diferenciado	Extirpación	40 meses	40 meses	40 meses	
78	61	H	Encía mandibular	T1	Bien diferenciado	Extirpación	36 meses	36 meses	36 meses	
79	62	H	Lengua	T3	Pobre diferenciado	Extirpación+vaciamiento				4
80	55	H	Suelo boca	T2	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamiento	36 meses	36 meses	36 meses	
81	60	H	Lengua	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamiento	36 meses	36 meses	36 meses	
82	77	H	Suelo boca	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamiento	36 meses			1
83	47	H	Lengua	T1	Bien diferencia do	Extirpación	36 meses	36 meses	36 meses	
84	58	H	Labio inferior	T2	Moderado diferenciado	Extirpación	36 meses			2
85	62	H	Mucosa yugal	T1	Bien diferenciado	Extirpación	36 meses	36 meses	36 meses	
86	64	H	Suelo boca	T2	Bien diferenciado	Extirpación+vaciamiento	36 meses	36 meses	36 meses	
87	65	H	Mucosa yugal	T3	Bien diferencia do	Extirpación+vaciamiento	36 meses			2
88	68	M	Trígono	T2	Bien diferencia do	Extirpación+vaciamiento	36 meses	36 meses	36 meses	
89	53	M	S uelo boca	T3	Moderado difer enciado	Extirpación+Vaciamiento	36 meses			2
90	64	M	Labio inferior	T1	Moderado diferenciado	Extirpación+vaciamiento	30 meses	30 meses	30 meses	

TABLA II

CUELLOS	Número ganglio eco	Número conglomerados	L máxima	T máxima	Niveles localización	Múltiples niveles	Localización ganglio mayor
1	0	0					
2	2	0	8	5,3	I	no	I
3	0	0					
4	6	1	38	20	II-III-IV	si	IV
5	5	2	38	18	I-II-III-IV	si	III
6	5	1	17,8	12,9	I-III	si	I
7	5	1	6,9	5,2	I-III	si	III
8	0	0					
9	2	0	15	8	III	no	III
10	0	0					
11	1	0	9,5	5,5	I	no	I
12	6	1	28, 2	14,7	I-II-III	si	II
13	1	0	8	4,8	III	no	III
14	1	0	7,2	5,2	I	no	I
15	6	1	11	8,4	I-III	si	III
16	6	2	15,8	4,9	III-IV	si	III
17	4	1	8,2	5,2	I-III	Si	I
18	2	0	8,6	5	III	no	III
19	0	0					
20	1	0	9,3	2,8	III	no	III
21	2	0	15,2	10,8	IV	no	IV
22	1	0	8,7	5,3	I	no	I
23	1	0	20	5	III	no	III
24	6	2	13	10	I-II-III	si	I
25	5	1	10,9	5,4	I-II-III-IV	si	I
26	0	0					
27	3	0	14	7,5	I	no	I
28	2	0	16	5	II-III	si	II
29	3	0	17	13	II-III	si	II
30	4	1	14	11	II-III	si	II
31	2	0	13	8	II-III	si	II
32	7	2	20	10	I-II-III	si	III
33	6	2	21	9	I-II-III	si	II
34	5	1	30,5	22	I-II-III	si	II
35	6	1	34	26	II-III	si	II
36	2	0	22	4	II-III	si	II
37	3	0	11,8	8	I	no	I
38	7	2	18	9	III-IV	si	III

TABLA III

	39	3	0	TABLA III		10,3	I-III	si	III	
	40	4	1	11		5	I	no	I	
	41	3	1	11 4		8	I-II	si	I	
						Metástasis	No metástasis	P (significación estadística)		
VARIABLES CLÍNICAS	45	Sexo	0	Hombre		26	44	No significativo		
	46		7		26	8	I-III-IV	si	I	
	47		4	Mujer	10	6	ii-iii	si	II	
	48		4		27	9	I-II-III	si	I	
	49	Edad	2		12	9	II-III	si	III	
	50			2		7	6	I	No no significativo	I
	51		1		14	9	II	no	II	
	52		4		7,2	5,6	I-II	si	II	
	53		3		11,1	7,7	I-II-III	si	II	
	54	Tumor	0	T1-T2		23	39	No significativo		
	55		3		20	15	I-II-III	si	I	
	56		6		17	14	I-II	si	III	
	57		7		22	10	I-II-III-IV	si	I	
	58	Diferenciación	2	Bien diferenciado	15	10	i-ii	si	i	
	59			2		14	9	I-II	si	II
	60		7		29,3	22,3	I-II	si	I	
61		4		15	21	II-III	si	III		
VARIABLES ECOGRÁFICAS	62		1		5	2,8	I	no	I	
	63	Número ganglios	0	Media	19	14,41	14,64	si	p 0,000	I
	64		1		8	4,3	I	no	I	
	65		6		14	7,92	I-II-III	si	II	
	66		2		5	4	IV	no	IV	
	67	Existencia	0	Sí conglomerado	14	5	I-II	si	p 0,006	I
	68	conglomerados	0		19,1	11,1	II	no	II	
	69		4		19	10	II-III	si	II	
	70		4		20	9,9	II-III	si	II	
	71	Longitud máxima	2		11,7	6,8	I-III	si	III	
	72			4		9	6	I-II-IV	si	p 0,064
	73		5		10	7,4	II-III -IV	si	II	
	74		1		3	3,3	I	no	I	
	75		6		11,1	8,8	I-II-III-IV	si	II	
	76	Tránsversa máxima	0	Media	16	10,6	I-II-IV	si	p 0,000	II
	77		2		24,3	7,4	III-IV	si	III	
78		1		7,6	3,1	I	no	II		
79		4		14,7	9	I-II-III	si	I		
80	Ganglios en múltiples niveles	3		18	12	II-III	si	p 0,000	II	
81			2		10	5,2	II	no	II	
82		3		9,5	5,4	II	no	II		
83		2		9,5	2	I	no	I		
84		1		10,8	5	III	no	II		
85		1		18,2	9,6	II	no	II		
86		3		14,5	11,4	I-II	si	II		

87	6	0	16	11	I-II-III	si	II
88	4	0	8,8	5,3	I-III-IV	si	III
89	5	0	11,1	7	I-III-IV	si	I
90	2	0	11,8	6,1	II	no	II
91	7	1	16,1	10,8	I-II	si	I
92	2	0	8,8	5	I-III	si	III
93	4	0	10	6	I-III-IV	si	I
94	3	0	7,8	5	II-III	si	II
95	9	1	26	11	II-III-IV	si	II

Existencia ganglios nivel I	Ganglios nivel I	24	23	p 0,017
	No ganglios nivel I	13	35	
Existencia ganglios nivel II	Ganglios nivel II	29	24	p 0,000
	No ganglios nivel II	8	34	
Existencia ganglios nivel III	Ganglios nivel III	28	35	No significativo
	No ganglios nivel III	9	23	
Existencia ganglios nivel IV	Ganglios nivel IV	4	6	No significativo
	No ganglios nivel IV	33	52	
Transversal >6,5	T >6,5	32	23	p 0,000
	T <6,5	5	35	
Longitudinal / transversal <1,3	L/T <1,3	28	10	p 0,000
	L/T >1,3	9	48	

TABLA IV

Variables	SN	SP	VPP+	VPN-	RV+	RV-	Proba bilidad post- test	p	Acierto	% dejar metástasis	Opera no metástasis	Total no OC
										Error beta	Error alfa	
Nº ganglios>1	94,6	32,8	47,3	90,5	1,4	0,16	4	P=0,002	56,8	5,4	67,2	22,1
Conglomera do	24,3	94,8	75	66,3	4,67	0,79	30	P=0,006	67, 4	75,7	5,2	87, 4
Ganglios multinivel	94,6	48,3	53,8	93,3	1,82	0,1	4	P=0,000	66,3	5,4	51,7	31,6
Nivel I	64,9	60,3	51,1	72,9	1,63	0,58	27	P=0,017	62,1	35,1	39,7	50,5
Nivel II	78,4	58,6	54,7	81	1,89	0,36	12	P=0,000	66, 2	21,6	41,4	44, 2
T>6,5	86,5	60,3	58,2	87,5	2,17	0,22	12	P=0,000	70,5	13,5	39,7	42,1
L/T<1,3	75,7	82,8	73,7	84,2	4,4	0,29	13	P=0,000	80	24,3	17,2	60
T>6,5 o L/T<1,3	94,6	51,7	55,6	93,6	1,9	0,1	S	P=0,000	68, 4	6,4	48,3	33,7
T>6,5 Y L/T<1,3	67,6	91,4	83,3	81,5	7,8	0,35	15	P=0,000	82,1	32,4	8,6	68, 4
Epider- moide bien / moderado / mal	56,8	74,1	58,3	72,9	2,1	0,58	20	P=0,002	67,4	43,2	25,9	62,1
Multivaria- ble	89, 2	82,8	76,7	92,3	5,1	0,1	3,5		85, 2	10,8	17,2	55,7